



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Libtayo (cemiplimab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka
podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem
(ICD-10: C44)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.54.2022

Data ukończenia: 28 grudnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Regeneron Ireland Designated Activity Company, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Regeneron Ireland Designated Activity Company, Sanofi-Aventis Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Regeneron Ireland Designated Activity Company, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAT	najlepsza dostępna terapia (best available technology)
BCC	rak podstawnokomórkowy (basal cell carcinoma)
BDA	British Association of Dermatologists
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CAD	dolar kanadyjski
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CEM	cemiplimab
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie
CTC	kryteria toksyczności Common Toxicity Criteria
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
dmBCC	rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi (metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
EADO	The European Association of Dermato-Oncology
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	The European Organization of Research and Treatment of Cancer
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé

HHI	inhibitor szlaku Hedgehog (hedgehog pathway inhibitor)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICR	immunologiczna odpowiedź całkowita
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgG4	immunoglobulina klasy G4
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja z intencją leczenia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KM	krzywe Kaplana-Meiera
laBCC	miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry (locally advanced basal cell carcinoma)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
mBCC	przerzutowy rak podstawnokomórkowy skóry (metastatic basal cell carcinoma)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	niemożliwe do oszacowania/ nie osiągnięto
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (non-small cell lung cancer)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-1	ligand dla receptora programowanej śmierci PD-1
PFS	czas wolny od progresji (progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PPS	przeżycie wolne od progresji (post-progression survival)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Q3W	co 3 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SCC	rak płaskonabłonkowy
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (treatment-emergent adverse events)
TD	czas leczenia
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WIS	wismodegib
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
a. Cemiplimab (CEM)	34
b. Zestawienie wyników CEM i BAT	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	42
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	43
4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	59
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	68
6.4.	Komentarz Agencji	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	78
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Źródła.....	86
14.	Załączniki.....	89

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 10.10.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1715.2022.15.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Libtayo (cemiplimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol.,
kod GTIN: 05909991408329

- Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem
(ICD-10:C44)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)

One Warrington Place

Dublin 2, D02 HH27

Irlandia

Wnioskodawca:

Regeneron Ireland Designated Activity Company

Irlandia, D02 WR20, Dublin 2,

Harcourt Street, Harcourt Centre, Block 9

Reprezentowany przez:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17

00-203 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10.10.2022 r., znak PLR.4500.1715.2022.15.KKL (data wpływu do AOTMiT 10.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo, cemiplimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991408329

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.10.2022 r., znak OT.4231.54.2022.AKP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 16.11.2022 r. Ze względu na to, że po przekazanych uzupełnieniach analizy nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wezwano wnioskodawcę o ponowne uzupełnienie analiz pismem z dnia 18.11.2022 r., znak OT.4231.54.2022.AKP.9. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dn. 1.12.2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2022. Wersja 1.1
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2022. Wersja 1.0;
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2022. Wersja 1.0;
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2022. Wersja 1.0;
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 2022. Wersja 1.0;
- Libtayo (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry Aneks do analiz. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa 15.11.2022 r.;
- Libtayo (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry. Odpowiedź na minimalne wymagania 1. Warszawa 16.11.2022 r.;
- Libtayo (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry. Odpowiedź na minimalne wymagania 2. Warszawa 1.12.2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol., kod GTIN: 05909991408329
Kod ATC	L01FF06 (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).
Substancja czynna	Cemiplimab
Droga podania	Podanie dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodkowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.</i>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]
Dawkowanie	[Redacted content]
Kryteria uniemożliwiające leczenie cemiplimabem	[Redacted content]

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Kryteria wyłączenia z leczenia cemiplimabem	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Źródło: ChPL Libtayo

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu*	<p>EU/1/19/1376/001</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.06.2019 r., EMA</p> <p>Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.05.2021 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. mCSCC – metastatic cutaneous squamous cell carcinoma lub laCSCC – locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.</p> <p><u>Rak podstawnokomórkowy skóry</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym 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).</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. non-small cell lung cancer, NSCLC) z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NSCLC i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NSCLC. <p><u>Rak szyjki macicy</u></p> <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p>
Status leku sierocego	NIE

* uwzględnienie w ChPL wnioskowanego wskazania, tj. BCC: 20.05.2021 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/libtayo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf



Źródło: ChPL Libtayo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Libtayo był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy/płaskonabłonkowy) w 2020 r. w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) – zlecenie 225/2020 w BIP AOTMiT². Ocena uwzględniała aktualnie wnioskowane wskazanie, tj. zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry. Wydano wówczas pozytywną opinię Rady Przejrzystości (opinia RP nr 277/2020 z dnia 19.10.2020 r.) oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 134/2020 z dnia 21.10.2020 r.). Populacja, której dotyczyła rekomendacja obejmowała chorych, u których na podstawie badań immunohistologicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego w obszarze lewego dołu pachowego, zatem nie odwzorowuje ona dokładnie populacji wnioskowanej.

Szczegóły dotyczące oceny wskazanego wyżej ratunkowego dostępu do technologii lekowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponadto produkt leczniczy Libtayo był przedmiotem oceny Agencji w innych nowotworach skóry niż wnioskowane wskazanie:

- w ramach RDTL – cemiplimab uzyskał pozytywne opinie zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT we wskazaniach:
 - rak płaskonabłonkowy skóry (opinia RP nr 226/2020 z dnia 14.09.2020 r., rekomendacja Prezesa nr 112/2020 z dnia 18.09.2020 r. – zlecenie 191/2020 w BIP AOTMiT³)
 - rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (opinia RP nr 278/2020 z dnia 19.10.2020 r., rekomendacja Prezesa nr 135/2020 z dnia 21.10.2020 r. – zlecenie 224/2020 w BIP AOTMiT⁴)
 - rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym, skóry szyi w stadium nieresekcyjnym, skóry głowy w stadium nieresekcyjnym, skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ORP 151/2020, 150/2020 z dnia 22.06.2020 r., 74/2020, 73/2020 z dnia 25.06.2020 r. – zlecenia 125/2020 i 124/2020 w BIP AOTMiT⁵).
 - rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ORP 141/2020, 142/2020 z dnia 15.06.2020 r. 66/2020, 67/2020 z dnia 18.06.2020 r. – zlecenia 114/2020 i 111/2020 w BIP AOTMiT⁶).
- w ramach wniosku o objęcie refundacją⁷:
 - we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD 10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) (pozytywne stanowisko RP nr 83/2020 z dnia 16.11.2020 r., pozytywna rekomendacja Prezesa 83/2020 z dnia 16.11.2020 r. – zlecenie 201/2020 w BIP AOTMiT⁸).

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6991-225-2020-zlc>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6924-zlecenie-191-2020>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6990-zlecenie-224-2020>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6779-zlecenie-125-2020>,
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6777-zlecenie-124-2020>

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6755-114-2020-zlc>,
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6749-111-2020-zlc>

⁷ Ponadto w 2022 r. przedmiotem oceny Agencji był także wniosek refundacyjny dotyczący wskazania niezwiązanego z nowotworami skóry - „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” we wskazaniu leczenie I linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 (w ≥50% komórek guza), bez EGFR, aberracji ALK lub ROS1, u których występuje przerzutowy NDRP [redacted], otrzymując pozytywną warunkowo opinię zarówno Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku), jak i Prezesa AOTMiT (Rekomendacja nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 r.) pod warunkiem [redacted]

(zlecenie 77/2022 w BIP AOTMiT). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7806-zlecenie-77-2022>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6943-201-2020-zlc>

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2020 z dnia 19.10.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 350 mg/7 ml, we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnomórkowy/ płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>W raku mieszanym, w obrębie tego samego ogniska nowotworowego, mogą występować zarówno komórki raka podstawnomórkowego, jak i raka płaskonabłonkowego, w tym raka kolczystokomórkowego.</p> <p>Przedmiotowy wniosek dotyczy pacjenta z nowotworem zlokalizowanym w obszarze lewego dołu pachowego, u którego leczenie rozpoczęto w 2011 roku, a w 2017 roku, na podstawie badań immunohistochemicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego. Pacjent nie został zakwalifikowany do programu leczenia wismodegibem. Pomimo stosowanej kilkakrotnie radioterapii i chemioterapii, obserwuje się progresję nowotworu, m.in. w płucach.</p> <p>Brak jest publikacji pełnotekstowych i analiz eksperckich dotyczących skuteczności ocenianego produktu w leczeniu raka podstawnomórkowego. Biorąc jednak pod uwagę, że zwiększone ryzyko zdrowotne dotyczy przede wszystkim obecności komórek raka płaskonabłonkowego, należy wnioskowanie oprzeć na badaniach, analizach i opiniach dotyczących tego podtypu nowotworu. Analizowany produkt leczniczy był dotychczas pięciokrotnie pozytywnie oceniany w Agencji w 2020 r. we wskazaniach związanych z obecnością raka płaskonabłonkowego (w innych lokalizacjach). (...)</p> <p>W odniesieniu do raka podstawnomórkowego odnaleziono jedynie informację o trwającym badaniu II fazy (badanie NCT03132636), oceniającym skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnomórkowym, u których stwierdzono progresję po leczeniu inhibitorem szlaku Hedgehog, lub którzy nie kwalifikowali się do takiego leczenia. W notatce prasowej raportującej wyniki badania (Sanofi 2020), odnotowano 29% obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnomórkowym i u 21% pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnomórkowym. Trwała kontrola choroby została osiągnięta u 60% pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnomórkowym i 46% pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnomórkowym. (...)</p> <p>Z powodu braku szczegółowych danych dotyczących liczby pacjentów z rakiem mieszanym, nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 134/2020 z dnia 21.10.2020 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności leczenia raka mieszanego (podstawnomórkowy / płaskonabłonkowy) cemiplimabem. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie dowodów naukowych odnośnie skuteczności cemiplimabu w leczeniu raka podstawnomórkowego (BCC – ang. basal cell carcinoma) oraz raka płaskonabłonkowego skóry (CSCC – ang. cutaneous squamous cell carcinoma). (...)</p> <p>W odniesieniu do BCC zidentyfikowano notatkę prasową dotyczącą wyników trwającego badania fazy 2 (NCT03132636⁹) oceniającego skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC. Zgodnie z przedstawionymi informacjami: odsetek obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z mBCC wynosił 21% (95% CI: 8%; 41%); wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź na leczenie lub stabilna choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy) wynosił 46% (95% CI: 28%; 66%); estymowany czas trwania odpowiedzi przekraczający jeden rok wynosił 83%. (...)</p> <p>Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione. Wnioskowanie to jest zbieżne z poprzednimi ocenami zastosowania cemiplimabu w leczeniu raka płaskonabłonkowego skóry w ratunkowym dostępie do technologii lekowej.</p>

⁹ Badanie uwzględnione w ramach AKL wnioskodawcy w ramach badań pierwotnych dla cemiplimabu. Inne nazwy badania to EMPOWER BCC-1, R2810-ONC-1620 lub 1620.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1231.0 Cemiplimab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Libtayo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym 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). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z treścią programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)”. Wskazanie obejmuje dorosłych chorych [redacted] rakiem podstawnkomórkowym skóry z przerzutami odległymi lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, [redacted]. Kryteria kwalifikacji do programu leczenia cemiplimabem zawężają zatem populację ze wskazania rejestracyjnego.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44). Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Libtayo zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej tj. 1231.0, Cemiplimab. W ramach tej grupy aktualnie refundowany jest produkt leczniczy Libtayo, którego dotyczy wniosek refundacyjny, tj. Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg – w ramach programu lekowego B.125 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”.

Instrument dzielenia ryzyka

Aktualnie produkt leczniczy Libtayo jest refundowany w innym wskazaniu w ramach programu B.125 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”. Urzędowa cena zbytu netto wynosi 23 004,00 zł. Brak jest aktualnie danych o cenie rzeczywistej ponoszonej przez NFZ.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10 C44 – Inne nowotwory złośliwe skóry¹⁰

Definicja

Rak podstawnokomórkowy skóry to rosnący powoli, wyjątkowo rzadko tworzący przerzuty odległe, miejscowo złośliwy nowotwór skóry, wywodzący się z nierogowaciejących komórek warstwy podstawnej naskórka, występujący głównie u przedstawicieli rasy białej.

Źródło: Szczeklik 2017

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3 APD wnioskodawcy.

Rokowanie

Rak podstawnokomórkowy skóry, cechuje się bardzo dobrym rokowaniem: 10 lat przeżywają niemal wszyscy chorzy. Jeśli jednak pojawiają się przerzuty (co zdarza się bardzo rzadko), to rokowanie jest bardzo złe (czas przeżycia <12 mies.). W zależności od zastosowanej metody leczenia nawroty miejscowe stwierdza się nawet u 50% chorych, ale wyniki odległe leczenia nawrotu są również bardzo dobre.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Epidemiologia

Raki skóry stanowią ponad 30–50% wszystkich rozpoznawanych nowotworów złośliwych. Ryzyko zachorowania na te nowotwory w ciągu życia (u osób rasy kaukaskiej) przekracza 20%. Zachorowalność wykazuje tendencję rosnącą wraz z wiekiem pacjentów (najwięcej zachorowań notuje się w 8. dekadzie życia). (...)

Najczęstszym rakiem skóry jest rak podstawnokomórkowy (BCC), stanowiący 80% raków skóry, na drugim miejscu plasuje się rak płaskonabłonkowy (SCC) – 15-20% zachorowań. Inne postacie raków skóry są znacząco radsze.

Źródło: PTOK 2022

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2018 roku w Polsce na inne nowotwory złośliwe skóry (ICD-10: C44) zachorowało 14 180 osób (6795 mężczyzn i 7385 kobiet).

Należy jednak zwrócić uwagę, że według wytycznych PTOK 2022: *w tej grupie nowotworów należy spodziewać się znacznego stopnia niedoszacowania wynikającego z niepełnej sprawozdawczości do Krajowego Rejestru Nowotworów.*

Źródło: KRN, PTOK 2022

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano rozpoznanie (główne lub współistniejące) wg ICD-10: C44 „Inne nowotwory złośliwe skóry” wyniosła od 65 tys. do 83 tys. chorych rocznie w latach 2017-2021.

Liczebność pacjentów leczonych wismodegibem (jedynym aktualnie refundowanym w Polsce inhibitorem szlaku Hedgehog) w ramach programu lekowego B.88 „leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)” stopniowo wzrastała i wyniosła 30 w 2017 r., 81 w 2018 r., 82 w 2019 r., 131 w 2020 r. oraz 155 w roku 2021. W latach 2017-2021 w PL B.88 leczonych było 252 pacjentów ogółem. Należy przy tym zwrócić uwagę, że populację docelową dla ocenianej interwencji, tj. cemiplimabu,

¹⁰ Klasyfikacja ICD-10: C44 - Inne nowotwory złośliwe skóry: C44.0 – skóra wargi, C44.1 – skóra powieki, łącznie z kątek oka, C44.2 – skóra ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego, C44.3 – skóra innych i nieokreślonych części twarzy, C44.4 – skóra owłosiona głowy i szyi, C44.5 – skóra tułowia, C44.6 – skóra kończyny górnej, łącznie z barkiem, C44.7 – skóra kończyny dolnej, łącznie z biodrem, C44.8 – Zmiany przekraczające granice określone kodami, C44.9 – Nowotwór złośliwy skóry, nie określony

Tabela 5. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem „inne nowotwory złośliwe skóry” oraz leczonych wismodegibem w ramach programu lekowego B.88 (Źródło: Baza SWIAD)

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)	2017	2018	2019	2020	2021	2017-2021
z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C44 wraz z kodami rozszerzającymi	75 566	77 821	82 599	65 992	74 259	243 342
leczonych w ramach wismodegibem w ramach PL B.88	30	81	82	131	155	252
nowo zakwalifikowanych do PL B.88	31	52	42	58	70	253

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym C44, u których zrefundowano produkt leczniczy Libtayo w ramach RDTL wyniosła 12 osób w 2020 r., 27 osób w 2021 r. oraz 19 osób w 2022 r. (dane za III kwartały). W okresie 2020 r. – III kwartał 2022 r. cemiplimab w ramach RDTL otrzymało 35 chorych. Należy przy tym zaznaczyć, że są to zarówno pacjenci z rakiem podstawnkomórkowym, jak i rakiem płaskonabłonkowym skóry. Nie jest znany również stopień zaawansowania choroby.

Stanowiska eksperckie

Według ekspertów klinicznych liczba dorosłych pacjentów z rakiem podstawnkomórkowym skóry (BCC) wynosi kilkadziesiąt tysięcy. Oszacowania ekspertów dotyczące liczby dorosłych pacjentów z BCC z przerzutami odległymi lub z BCC miejscowo zaawansowanym różnią się między sobą. Eksperti szacują tę populację na 50-60 osób (Prof. Rutkowski), 200 osób (Prof. Mackiewicz), a nawet 400 osób (Dr Bal). Należy jednak zwrócić uwagę, że oszacowania pierwszego z ekspertów prawdopodobnie są zaniżone, gdyż dotyczą jedynie pacjentów leczonych w ramach programów lekowych – ekspert jako źródło wskazał dane SMPT.

Eksperti liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10 C44)” szacują od 20 osób (Prof. Rutkowski: 20-30 osób) do 80 osób (Prof. Mackiewicz: 70 osób, Dr Bal: 80 osób). Spośród tych pacjentów, zdaniem ekspertów, ocenianą technologię mogłoby stosować po objęciu jej refundacją 80-90% osób.

Tabela 6. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Ekspert		
	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanki Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie*	Prof. dr hab. n. med. Jacek Mackiewicz Kierownik Oddziału Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego UM w Poznaniu
Dorośli pacjenci z rakiem podstawnkomórkowym skóry (BCC, ang. basal cell carcinoma)			
Obecna liczba chorych w Polsce	30 000	Kilkadziesiąt tysięcy	Trudne do oszacowania z wielu względów
Źródło	Źródło: KRN	Źródło: KRN	Źródło: KRN 2017
Dorośli pacjenci z BCC z przerzutami odległymi lub z BCC miejscowo zaawansowanym			
Obecna liczba chorych w Polsce	400	50-60	200
Źródło	Źródło: Szacunki własne	Źródło: Dane z SMPT w ramach programu lekowego	Źródło: Szacunek własny
Pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10 C44)”			
Obecna liczba chorych w Polsce	80	20-30	70
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	80%	90%	80%
Źródło	Źródło: Szacunki własne	Źródło: Dane dotyczące progresji na wismodegibie	Źródło: Szacunek własny

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <https://www.ptderm.pl>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- European Association of Dermato Oncology (EADO), <https://www.eado.org/european-guidelines>
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/guidance>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk>
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<https://www.nhmrc.gov.au>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie przeprowadzono 30.11.2022 r. Ze względu na fakt, że produkt leczniczy Libtayo został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu w 2021 roku¹¹, wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat (lata 2020-2022). Dodatkowo uwzględniono wytyczne z okresu wcześniejszego, tj. ogólnoeuropejskie EDF/EADO/EORTC 2019 i polskie PTD 2019, ponieważ nie odnaleziono aktualniejszych wytycznych ogólnoeuropejskich ani aktualniejszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

Odnaleziono pięć wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka podstawnokomórkowego lokalnie zaawansowanego (ang. *locally advanced BCC*, laBCC) oraz przerzutowego (ang. *metastatic BCC*, mBCC) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii oraz u których wystąpiło niepowodzenie lub przeciwwskazania do leczenia inhibitorami szlaku Hedgehog (ang. *Hedgehog inhibitors*, HHI) wytyczne polskie PTOK 2022, wytyczne europejskie EDF/EADO/EORTC 2019, wytyczne amerykańskie NCCN 2.2022, międzynarodowe wytyczne SITC 2022 oraz szwajcarskie wytyczne z 2022 r. (Ramelyte 2022).

Cemiplimab jest jedynym zalecanym aktywnym leczeniem laBCC i mBCC, u chorych leczonych wcześniej inhibitorem szlaku Hedgehog lub chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia HHI (PTOK 2022, NCCN 2.2022, SITC 2022, Ramelyte 2022). Potencjalną alternatywą jest udział w badaniach klinicznych, wytyczne NCCN 2022 wskazują również leczenie paliatywne oraz najlepsze leczenie wspomagające BSC w przypadku wystąpienia odległych przerzutów. W polskich wytycznych wskazano radioterapię jako wartościową metodę leczenia paliatywnego, jednak bez wskazania jej dokładnego umiejscowienia w postępowaniu dla BCC¹². W wytycznych EDF/EADO/EORTC 2019 oraz Ramelyte 2022 jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu zalecono chemioterapię. W dokumencie EDF/EADO/EORTC 2019 zalecenia dot. chemioterapii zaklasyfikowano jako dobra praktyka kliniczna, jednocześnie wskazano jednak, że jeśli trwające badania nad inhibitorami PD-1 wykażą ich znaczącą aktywność w leczeniu BCC, chemioterapia pozostanie ostatnią linią leczenia. W wytycznych szwajcarski Ramelyte 2022 wskazano, że chemioterapia jest zwykle zalecana po wyczerpaniu innych opcji leczenia, z uwagi na wyższą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa nowoczesnych terapii (nie przedstawiono informacji o sile zaleceń).

¹¹ Produkt Libtayo we wnioskowanym wskazaniu został zarejestrowany przez FDA 9 lutego 2021 r., natomiast przez EMA 20 maja 2021 r.

¹² W wytycznych nie odniesiono się do innego leczenia paliatywnego stosowanego u pacjentów z zaawansowanym BCC. PTOK w 2018 r. wydał zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem (Źródło: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_17_Postepowanie_w_bolach_nowotworowych_20190214.pdf, data dostępu 30.11.2022 r.)

Należy zaznaczyć, że odnaleziono również wytyczne na poziomie krajowym PTD 2019 (Polska), GEDOC¹³ 2020 (Hiszpania), BDA¹⁴ 2021 oraz NICE 2021¹⁵ (Wielka Brytania), w których nie odniesiono się do postępowania w dalszych liniach leczenia raka mBCC i laBCC tj. u pacjentów po niepowodzeniu leczenia HHI.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
<p>PTOK 2022 (Polska)</p>	<p>Immunoterapia w leczeniu zaawansowanego BCC po niepowodzeniu terapii inhibitorami szlaku Hedgehog</p> <p>Wyniki badania klinicznego 2 fazy u 84 chorych na zaawansowanego BCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami szlaku hedgehog, którzy zostali poddani terapii cemiplimabem, potwierdziły aktywność tego leku pod postacią m.in. obiektywnych odpowiedzi przekraczających 30%. Na tej podstawie cemiplimab zarejestrowano do leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym BCC, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (III, 2A). Cemiplimab w drugiej linii leczenia BCC można stosować w ramach indywidualnych zgód refundacyjnych procedury ratunkowego Dostępu o technologii Lekowej.</p> <p>Jakość naukowych dowodów III – Prospektywne badania kohortowe Siła zaleceń 2A – Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośnie lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p>				
<p>PTD 2019 (Polska)</p>	<p>Rak podstawnomórkowy. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne. Zmiana wysokiego ryzyka, leczenie operacyjne niemożliwe do przeprowadzenia</p> <ul style="list-style-type: none"> – Radioterapia, – Wismodegib (dla laBCC, mBCC, zespołu Gorlina-Goltza), – Kwalifikacja do badań klinicznych. <p><u>Leczenie ogólne</u></p> <p>Zarejestrowanie w Europie i USA wismodegib – pierwszego drobnocząsteczkowego inhibitora szlaku Hedgehog – stanowiło milowy krok w terapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC (laBCC) i przerzutowym BCC (mBCC), u których wyczerpano lub nie ma możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii, oraz u chorych z genetycznie uwarunkowanym zespołem Gorlina-Goltza. Wismodegib stosuje się doustnie w standardowej dawce 150 mg/dobę do momentu progresji lub toksyczności uniemożliwiającej kontynuację leczenia.</p> <p>W badaniu klinicznym ERIVANCE, które było podstawą rejestracji wismodegibu, mediana czasu wolnego od progresji (progression-free survival – PFS) u chorych z mBCC wyniosła 9,3 miesiąca, a u chorych laBCC (nieoperacyjnym, niekwalifikującym się do radioterapii) 12,9 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła odpowiednio 14,8 oraz 26,2 miesiąca. Odsetek odpowiedzi (objective response – OR) wśród pacjentów z laBCC (47,6%) był nieco wyższy niż wśród pacjentów mBCC (33,3%).</p> <p>U pacjentów z zespołem Gorlina-Goltza lek ten znacząco ograniczył pojawianie się nowych BCC w grupie otrzymującej wismodegib w porównaniu grupą otrzymującą placebo. U żadnego z pacjentów przyjmujących lek nie zaobserwowano progresji BCC, a u części chorych wystąpiła nawet całkowita remisja kliniczna zmian nowotworowych. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią wismodegibem należą: skurcze mięśni, zaburzenia smaku, łysienie, zmniejszenie masy ciała, nudności i biegunka.</p> <p>W Polsce od stycznia 2017 roku wismodegib jest dostępną opcją terapeutyczną w ramach programu lekowego NFZ dla pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym BCC niespełniającym kryteriów leczenia chirurgicznego oraz radioterapii.</p> <p>Nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</p>				
<p>EDF/EADO/EORTC 2019 (Europa)</p>	<p>Zarządzanie „trudnym do leczenia” BCC*</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Chemioterapię można rozważyć w przypadku laBCC i mBCC jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu u pacjentów, którzy nie reagują na inhibitory Hh lub nastąpiła progresja po ich stosowaniu, często w połączeniu z radioterapią. Jednak, jeśli obecnie trwające badania nad terapią inhibitorami PD-1 wykażą znaczącą aktywność w BCC, chemioterapia pozostanie ostatnią linią leczenia.</p> <table border="1" data-bbox="352 1760 1401 1883"> <tr> <td data-bbox="352 1760 639 1794">Chemioterapia</td> <td data-bbox="639 1760 1401 1794">Zalecenia oparte na konsensusie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1794 639 1883">Dobra praktyka kliniczna (ang. good clinical practice, GCP)</td> <td data-bbox="639 1794 1401 1883">Zastosowanie chemioterapii w leczeniu BCC może być rozważone, gdy inhibitory Hh są przeciwwskazane i nie są dostępne żadne badania kliniczne. Siła konsensusu: 100%</td> </tr> </table> <p>Nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</p>	Chemioterapia	Zalecenia oparte na konsensusie	Dobra praktyka kliniczna (ang. good clinical practice, GCP)	Zastosowanie chemioterapii w leczeniu BCC może być rozważone, gdy inhibitory Hh są przeciwwskazane i nie są dostępne żadne badania kliniczne. Siła konsensusu: 100%
Chemioterapia	Zalecenia oparte na konsensusie				
Dobra praktyka kliniczna (ang. good clinical practice, GCP)	Zastosowanie chemioterapii w leczeniu BCC może być rozważone, gdy inhibitory Hh są przeciwwskazane i nie są dostępne żadne badania kliniczne. Siła konsensusu: 100%				

¹³ Grupo Espanol de Dermato-Oncología y Cirugía

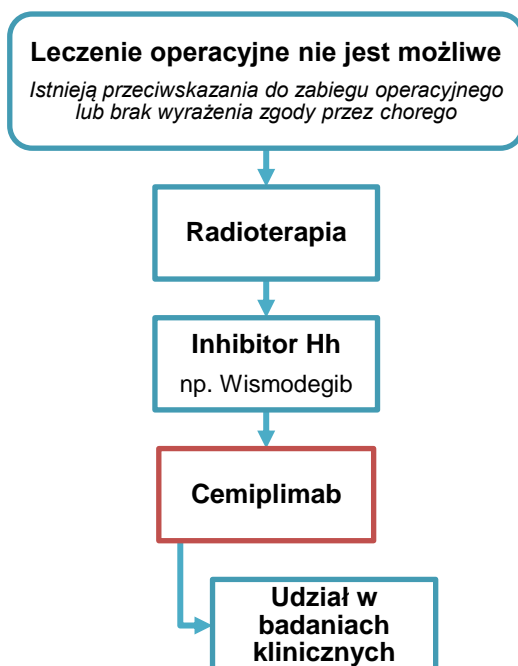
¹⁴ British Association of Dermatologists

¹⁵ Wytyczne NICE 2021 zostały szczegółowo omówione w APD wnioskodawcy. Uwzględniono dodatkowo dokumenty NICE z 2006, 2011 oraz 2014 roku, do których referowano w dokumencie z 2021 roku.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2.2022 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Lokalnie zaawansowany (laBCC) lub przerzutowy rak podstawnomórkowy (mBCC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku laBCC i mBCC można rozważyć leczenie systemowe (ogólnoustrojowe). Nie stosuje się go tam, gdzie terapia miejscowa, zabieg chirurgiczny lub RT mogą mieć efekt terapeutyczny. • Leczenie systemowe można rozważyć w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych, zwłaszcza jeśli operacja i RT nie są możliwe. • Może być wymagana konsultacja wielodyscyplinarna w celu ustalenia najlepszego podejścia do leczenia i uznania guza za nienadający się do operacji lub radioterapii. • Leczenie systemowe obejmuje stosowanie HHI tj. wismodegib, sonidegib. • Cemiplimab jest zalecany pacjentom z laBCC lub mBCC leczonym wcześniej HHI lub u których stosowanie HHI nie jest wskazane. <p>W przypadku przerzutów odległych należy przeprowadzić wielodyscyplinarną konsultację w celu rozważenia jednej lub kilku z następujących opcji: wismodegib lub cemiplimab, RT lub operacja w przypadku ograniczonej choroby przerzutowej lub leczenie paliatywne i najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).</p> <p>Badania kliniczne: NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta z nowotworem jest udział w badaniu klinicznym. Szczególnie zachęca się pacjentów do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.</p> <p>Kategoria 2A W oparciu o dowody niższego rzędu istnieje jednogłośny konsensus NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.</p>
<p>SITC 2022 (Świat)</p>	<p><u>Rak podstawnomórkowy</u></p> <p><u>Rekomendacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym BCC z nawrotem/opornością na HHI lub dla pacjentów, którzy nie tolerują HHI lub leczenie nie jest odpowiednie, zaleca się zatwierdzoną terapię anty-PD-1 (poziom dowodów naukowych: 3). – Pacjentom z resekcyjnym BCC z wysokim ryzykiem nawrotu należy zaproponować włączenie do badań klinicznych terapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej, w sytuacji gdy jest to możliwe. – W przypadku pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym BCC powinna być oferowana możliwość przystąpienia do badania klinicznego, w sytuacji jeśli jest ono dostępne. – Dla pacjentów z zaawansowanymi rzadkimi nowotworami skóry (np. mięsaki, raki przydatków lub gruczołów łojowych) z progresją choroby po pierwszej linii leczenia lub dla których nie ma standardowego leczenia pierwszego rzutu, guzy należy analizować pod kątem TMB-H i dMMR/MSI-H. Może być rozważone zastosowanie inhibitorów ICIs (ang. immune checkpoint inhibitors) w ramach wskazania pozarejestryjnego. Należy zachęcać do udziału w badaniu klinicznym. <p>Jakość naukowych dowodów Poziomy zaadaptowane z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Poziom 3: badanie nierandomizowane, kontrolowana kohorta lub badanie obserwacyjne</p>
<p>Ramelyte 2022 (Szwajcaria)</p>	<p><u>Zaawansowany rak podstawnomórkowy wysokiego ryzyka</u></p> <p><u>Druga linia</u></p> <p>Inhibitor Hh; U pacjentów z laBCC lub mBCC, u których nastąpiła progresja podczas leczenia inhibitorem Hh zalecany jest inhibitor anty-PD-1 (stosowany w ramach off-label) lub badanie kliniczne lub chemioterapia (2 lub 3 linia) po niepowodzeniu inhibitora Hh; elektrochemioterapia dla wielu zmian nabłonkowych BCC.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Chemioterapia zaawansowanego BCC nie została jeszcze oceniona w badaniach klinicznych, a zalecenia są oparte o odpowiedzi obserwowane w opisach przypadków. Odnotowany wskaźnik odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny wynosi 20-30%, z DOR 2-3 miesiące. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa nowoczesnych terapii, chemioterapia jest zwykle zalecana po wyczerpaniu innych opcji leczenia.</p> <p>Nie przedstawiono informacji o sile zaleceń</p>

EDF/EADO/EORTC – European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, the European Organization of Research and Treatment of Cancer; HHI – inhibitory szlaku Hedgehog (ang. Hedgehog inhibitors); NCCN – National Comprehensive Cancer Network; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SITC – Society for Immunotherapy of Cancer

* W wytycznych zaproponowano nową klasyfikację: „łatwe do leczenia (powszechne) BCC i „trudne do leczenia” BCC. Trudne do leczenia BCC obejmują „wszystkie” lokalnie zaawansowane BCC, a także powszechne BCC, które z jakiegokolwiek powodu stwarzają określone problemy terapeutyczne.



Rysunek 1. Zalecane postępowanie terapeutyczne u chorych na raka podstawnocomórkowego skóry (ang. *basal cell carcinoma*, BCC), ze zmianą wysokiego ryzyka, u których leczenie operacyjne nie jest możliwe (na podstawie wytycznych PTOK 2022).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

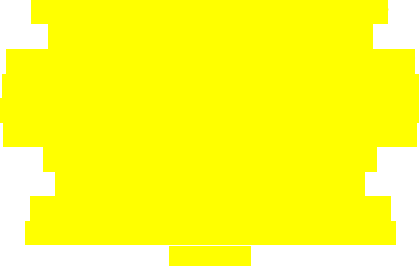
W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie trzech ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie	Prof. dr hab. n. med. Jacek Mackiewicz Kierownik Oddziału Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Szpital Kliniczny im. H. Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują	<p><i>Leczenie objawowe (technologia najtańsza):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100% pacjentów stosujących aktualnie - 30% pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii <p><i>(opinia własna eksperta)</i></p>	<p><i>Cemiplimab (w ramach RDTL) – technologia najskuteczniejsza</i></p> <p><i>Brak aktywnego leczenia – technologia najtańsza</i></p>	<p><i>Chemioterapia – 20% pacjentów stosujących aktualnie (technologia najtańsza): cisplatyna w połączeniu z paklitakselem w przypadku punktu 1 i 2 [kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego]¹⁶. (...) Chemioterapia jest postępowaniem niestandardowym. Nie udowodniono skuteczności chemioterapii u tych chorych. Rozważamy jej zastosowanie jedynie w bardzo wyselekcjonowanej grupie chorych.</i></p> <p><i>Brak wytycznych krajowych oraz amerykańskich, w których preferowany jest cemiplimab.</i></p> <p><i>U pozostałych pacjentów stosowane jest wyłącznie leczenie objawowe.</i></p>
Jakie leczenie przeciwbólowe jest stosowane w ramach leczenia objawowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym skóry?	<p><i>W zależności od natężenia bólu stosowane są leki NLPZ, następnie słabe opioidy (np. tramadol), aż w końcu silne opioidy np. fentanyl w postaci systemów przezskórnych. Do tego w razie potrzeby podawane są koanalgetyki np. pregabalina czy karbamazepina.</i></p>	<p><i>Każde – ale z reguły oparte o leki opioidów.</i></p>	<p><i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne, słabe opioidowe leki narkotyczne (tj. temozolomid), silne opioidowe leki narkotyczne (tj. oksykodon, morfina, fentanyl, buprenorfina) – leki te są refundowane i wykupywane przez chorego w aptece zewnętrznej po otrzymaniu recepty od lekarza rodzinnego.</i></p>

¹⁶ tj. u pacjentów z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka podstawnokomórkowego skóry z przerzutami odległymi lub miejscowo zaawansowanego u pacjentów, u których:

- 1) wystąpiła progresja choroby w trakcie terapii inhibitorem szlaku Hedgehog (zgodnie z kryteriami RECIST);
- 2) wystąpiła nietolerancja inh bitora szlaku Hedgehog

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie	Prof. dr hab. n. med. Jacek Mackiewicz Kierownik Oddziału Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Czy u pacjentów, u których w trakcie leczenia wismodegibem wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja leczenia, na kolejnym etapie leczenia możliwa jest do zastosowania radioterapia paliatywna?	<i>Najczęściej nie, bo progresja to zwykle wznowa miejscowa, a więc w obszarze, w którym podano już maksymalną dawkę promieniowania.</i>	<i>Nie jest możliwa radioterapia paliatywna, bowiem już na wcześniejszym etapie leczenia chorzy muszą być zdyskwalifikowani z radioterapii, aby otrzymać leczenie wismodegibem</i>	<i>Najczęściej nie gdyż chory już wcześniej otrzymał radioterapię na tą samą okolicę lub został zdyskwalifikowany z powodu przeciwwskazań do radioterapii przed kwalifikacją do terapii wismodegibem (co często wyklucza ponowną kwalifikację do radioterapii).</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu leczniczego Libtayo w omawianym wskazaniu	<i>Nie widzę</i>		<i>Brak</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie</i>	<i>Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego.</i>	<i>Obecnie brak zidentyfikowanych biomarkerów skuteczności terapii</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie</i>	<i>Nie, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego</i>	<i>Obecnie brak zidentyfikowanych biomarkerów skuteczności terapii</i>
Potencjalne problemy dostrzegane w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie dostrzegam</i>	<i>Nie widzę, ośrodki w Polsce są doświadczane w stosowaniu tej terapii, jak i kwalifikacji chorych na zaawansowany BCC.</i>	<i>Trudności w leczeniu powikłań terapii cemiplimabem. Konieczność szkolenia lekarzy w zakresie postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych o charakterze immunologicznym.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Mała dostępność w małych ośrodkach</i>	<i>Jedyną opcją jest RDTL</i>	<i>Brak refundacji terapii cemiplimabem, którego zastosowanie rekomendują m.in. zalecenia krajowe, amerykańskie (NCCN).</i>

Ekspert	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie	Prof. dr hab. n. med. Jacek Mackiewicz Kierownik Oddziału Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Jak często należy monitorować pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)?	Co 3 miesiące badania obrazowe, krew do 6-9 tyg.	Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego	Ocena skuteczności leczenia (ocena kliniczna i fotograficzna, radiologiczna) co 9-12 tygodni. Ocena bezpieczeństwa tj. badanie morfologii krwi i badania biochemiczne co 4-12 tygodni.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 111), obecnie w analizowanej linii leczenia nie jest finansowane żadne aktywne leczenie u pacjentów z rakiem podstawnocomórkowym skóry.

We wcześniejszej linii leczenia zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry w ramach programu lekowego B.88 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnocomórkowego skóry wismodegibem (ICD-10 C44)”, refundowany jest wismodegib (Erivedge, kaps. twarde, 150 mg, 28 szt. 05902768001020).

Ponadto w ramach przyjętego w analizach komparatora tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT, ang. best available technology), obecnie refundowane są:

- opatrunki, takie jak:
 - Atrauman Ag, opatrunek jałowy z maścią zawierający srebro (odpłatność 30% lub bezpłatny do limitu);
- leki przeciwbólowe, takie jak:
 - leki opioidowe: oksykodon, morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon, kodeina (odpłatność 30%, ryczałt lub bezpłatny do limitu);
 - inne leki przeciwbólowe, NLPZ: ketoprofen (np. Profenid, tabl. powł., 100 mg, 30 szt., odpłatność 50%).

Ponadto w ramach specjalistycznych świadczeń w zakresie leczenia ran przewlekłych w przypadku chorób onkologicznych finansowane są:

- 5.10.00.0000077 – Kompleksowe leczenie ran przewlekłych – 1 etap I,
- 5.10.00.0000078 – Kompleksowe leczenie ran przewlekłych – 1 etap I z transportem,
- 5.10.00.0000079 – Kompleksowe leczenie ran przewlekłych – 1 etap IIa,
- 5.10.00.0000080 – Kompleksowe leczenie ran przewlekłych – 1 etap IIa z transportem.

W zakresie radioterapii paliatywnej w przypadku chorób onkologicznych finansowane są¹⁷:

- 5.07.01.0000059 – Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją,
- 5.07.01.0000060 – Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana.

¹⁷ Zdaniem eksperta klinicznego, dr Wiesława Bala: radioterapia paliatywna nie jest stosowana, ponieważ progresja to wznowa miejscowa w obszarze, w którym podano już maksymalną dawkę promieniowania. Prof. Piotr Rutkowski zaznaczył, że we wnioskowanej populacji nie jest możliwe zastosowanie radioterapii paliatywnej, ponieważ na wcześniejszym etapie leczenia chorzy, aby otrzymać leczenie wismodegibem muszą zostać zdyskwalifikowani z radioterapii. W opinii prof. Jacka Mackiewicza u pacjentów, u których w trakcie leczenia wismodegibem wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja leczenia, nie jest możliwe zastosowanie radioterapii paliatywnej, ponieważ: *chory już wcześniej otrzymał radioterapię na tą samą okolicę lub został zdyskwalifikowany z powodu przeciwwskazań do radioterapii przed kwalifikacją do terapii wismodegibem (co często wyklucza ponowną kwalifikację do radioterapii).*

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Najlepsza dostępna terapia (ang. best available technology, BAT)*	(...) stwierdzono, że cemiplimab stanowi jedyną opcję terapeutyczną dostępną w leczeniu mBCC oraz laBCC u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami HHI. (...) Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Brak aktywnego leczenia po niepowodzeniu leczenia inhibitorami HHI jest zatem tożsamy z najlepszą dostępną terapią (BAT). (...) Najbardziej uzasadniony jest zatem wybór zbiorczego komparatora (BAT) obrazującego 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 (w tym radioterapię paliatywną). (...) w przypadku chorych z zaawansowanym BCC, u których doszło do progresji lub nietolerancji na wcześniejszą terapię HHI, brak jest standardowego leczenia oraz większość chorych otrzymuje jedynie najlepszą dostępną terapię, która nie obejmuje leczenia systemowego. (...) W aktualnej praktyce klinicznej w ramach BAT stosuje się m.in. radioterapię paliatywną oraz leczenie przeciwbólowe. Na podstawie Analizy Erivedge 2015 określono substancje przeciwbólowe stosowane przez chorych z rakiem podstawnokomórkowym 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 [AE Erivedge 2015]. Źródło: str. 75 APD wnioskodawcy	Komentarz Agencji przedstawiono poniżej.

* Zgodnie z opisem komparatorów przedstawionym przez wnioskodawcę (rozdział 5.2 APD wnioskodawcy) skład najlepszej dostępnej terapii obejmuje: radioterapię paliatywną oraz leczenie przeciwbólowe (Profenid – ketoprofenum, Paracetamol Biofarm – paracetamol).

Wnioskodawca w swojej analizie zaznacza, iż aktualnie nie ma standardu terapeutycznego stosowanego w populacji chorych, po progresji lub nietolerancji HHI, a komparatorem dla cemiplimabu (CEM) jest najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. best available technology). Według wnioskodawcy skład najlepszej dostępnej terapii zależy od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować m.in. leczenie ran, leczenie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne (obejmujące również radioterapię paliatywną).



Natomiast zdaniem eksperta klinicznego Agencji, dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, w przypadku miejscowo zaawansowanego raka lub przerzutowego raka podstawnokomórkowego skóry, ze stwierdzoną progresją choroby lub nietolerancją na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI, ang. hedgehog pathway inhibitor), alternatywnie stosowaną technologią jest leczenie objawowe. Ekspert uważa, że w tej grupie pacjentów nie ma możliwości zastosowania radioterapii paliatywnej, ponieważ progresja to zazwyczaj wznova miejscowa, w obszarze, w którym podano już maksymalną dawkę promieniowania. Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, Kierownik Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, wskazuje, iż cemiplimab jest formą terapii stosowaną obecnie jedynie w ramach RDTL; jako opcję alternatywną ekspert wskazał brak aktywnego leczenia. Ponadto ekspert zaznaczył, że we wnioskowanej populacji nie jest możliwe zastosowanie radioterapii paliatywnej, ponieważ na wcześniejszym etapie leczenia chorzy, aby otrzymać leczenie wismodegibem muszą zostać zdyskwalifikowani z radioterapii. Prof. dr hab. Jacek Mackiewicz w swojej opinii oszacował, iż aktualnie u 20% pacjentów stosowana jest chemioterapia.

Wytyczne wśród dostępnych terapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka lub przerzutowego raka podstawnokomórkowego skóry, u pacjentów ze stwierdzoną progresją choroby lub nietolerancją na HHI, u których leczenie operacyjne nie jest możliwe, wymieniają najlepszą opiekę wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) i badania kliniczne. Najnowsze polskie wytyczne PTOK 2022 wskazują radioterapię paliatywną wśród możliwych metod leczenia chorych z BCC, jednak nie odnoszą się do możliwości stosowania radioterapii paliatywnej po leczeniu wismodegibem. Należy zwrócić uwagę, że w wytycznych znajduje się zapis, że „przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są (...) wznova po radioterapii” (jakość dowodów naukowych: III, siła zaleceń 2B). Zgodnie z wytycznymi, leczenie wismodegibem należy rozważyć u chorych, którzy wyczerpali możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii (jakość dowodów naukowych: II, siła zaleceń 1). Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zdaniem analityków Agencji, brak jest dowodów, które pozwalałyby stwierdzić, że radioterapia paliatywna wchodzi w skład komparatora dla cemiplimabu, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny dla technologii wnioskowanej tj. cemiplimabu (I etap), komparatora tj. braku aktywnego leczenia (BAT) (II etap) oraz [REDAKTOWANO]. Wyszukiwanie dla [REDAKTOWANO] przeprowadzono w celu odnalezienia badań pierwotnych umożliwiających wykonanie porównania z wnioskowaną technologią. [REDAKTOWANO]

Kryteria selekcji dla interwencji i komparatora przedstawiono w tabeli 10, [REDAKTOWANO] tabeli 11. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla cemiplimabu (interwencja) i BAT (komparator)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z rakiem podstawanokomórkowym skóry z przerzutami odległymi (mBCC) lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawanokomórkowym (laBCC), u których: [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawanokomórkowego skóry.	Niezgodna z kryteriami włączenia	-
Interwencja	Cemiplimab Zalecane dawkowanie cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawane we wlewie dożylnym przez 30 minut.	Inne niż wymienione	-
Komparatory	Najlepsza dostępna terapia (ang. best available technology, BAT)	Inne niż wymienione	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: – odpowiedź na leczenie; – OS; – PFS; – jakość życia; – profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założeniami.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeglądy niesystematyczne; opisy przypadków; opracowania pogładowe. 	Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe; abstrakty, jeśli zawierają dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy; publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Abstrakty konferencyjne nie zawierające dodatkowych informacji względem pełnego tekstu; publikacje w językach innych niż polski lub angielski 	-

Skróty: BAT – najlepsza dostępna terapia (ang. best available technology), laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry, mBCC – rak podstawnocomórkowy skóry z przerzutami odległymi, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – czas wolny od progresji (ang. progression free survival), Q3W – co 3 tygodnie

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja		Niezgodna z kryteriami włączenia	-
Interwencja		Inne niż wymienione	-
Komparatory	Nd.	Nd.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	[redacted]	Inne niż wymienione	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - Badania eksperymentalne z grupą kontrolną. - Badania obserwacyjne z grupą kontrolną. - Badania jednoramienne. - Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. <p><i>Komentarz: Stwierdzono, że dowody dla mniejszej liczby chorych niż 10 dla krzywych Kaplana-Meiera mogą być niewiarygodne.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Przeglądy systematyczne i niesystematyczne; - opracowania pogładowe, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie. 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - Publikacje pełnotekstowe; - publikacje w językach: polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> - Badania nieopublikowane w pełnym tekście; - publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-

Skróty: BAT – najlepsza dostępna terapia (ang. best available technology), HHI – inhibitor szlaku Hedgehog (hedgehog pathway inhibitor), laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry, mBCC – rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi, PPS – przeżycie wolne od progresji (ang. post-progression survival)

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 21.06.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), Ovid (EMBASE) oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Ostatnie wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 14.12.2022 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analitycy Agencji odnaleźli badanie DeTemple 2022 opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego będące serią przypadków opisującą reindukcję leczenia HHI po zastosowaniu inhibitorów PD-1, w tym cemiplimabu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania:

- Dla cemiplimabu: jedno prospektywne badanie jednoramienne EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, Stratigos 2021 poster, EMA 2021, abstrakt konferencyjny Lewis 2020, [redacted]) oraz przegląd systematyczny Villani 2022;
- Dla najlepszej dostępnej terapii (ang. *best available technology*, BAT): retrospektywne jednoramienne badanie Cowey 2022;

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej dla cemiplimabu. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 13.8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EMPOWER BCC-1 (Stratigos 2021, EMA 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy II Liczba ośrodków: 38 (Kanada, Europa, USA) Analiza statystyczna: Dla pierwszorzędownego punktu końcowego tj. obiektywnej odpowiedzi na leczenie hipoteza statystyczna zakładała, że chorzy leczeni CEM wykażą wskaźnik odpowiedzi reprezentujący zmianę istotną klinicznie odpowiadającą wartościom opublikowanym we wcześniejszych badaniach leczenia HHI. Oszacowano, że próba 80 chorych z laBCC zapewnia co najmniej 85% mocy do odrzucenia hipotezy zerowej obiektywnej odpowiedzi u 20% chorych przy dwustronnym poziomie istotności 5%, jeśli prawdziwa obiektywna odpowiedź występuje u 35% chorych. Aby uwzględnić chorych, którzy przedwcześnie wycofali się z badania, liczebność próby została zwiększona o 5%. W związku z tym łączna planowana liczebność próby wyniosła 84 chorych. Hipoteza zerowa mogła zostać odrzucona, jeśli obserwowana obiektywna odpowiedź wystąpiła u 30% chorych z laBCC lub więcej. Progi zostały wybrane do oceny znaczących korzyści, ponieważ w czasie badania nie było dostępnych zatwierdzonych terapii ogólnoustrojowych w drugiej linii. Okres obserwacji (mediana): [redacted] [redacted] [redacted] • dla daty odcięcia 30.06.2020 r.: – laBCC: 15,9 mies.; – mBCC: 8,54 mies. • dla daty odcięcia 17.02.2020 r.: – laBCC: 15,06 mies. (zakres: 0,5; 25,1 mies., IQR: 8; 18); – mBCC: 9,46 mies. (zakres: 1,5; 27,2 mies.); – populacja całkowita: 13,26 mies. (zakres: 0,5; 27,2 mies.). Interwencja: po okresie przesiewowym trwającym 28 dni, chorzy otrzymywali CEM w dawce 350 mg dożylnie co 3 tygodnie. Mediana liczby podanych dawek wynosiła 15 (IQR 8; 24). Mediana czasu ekspozycji na CEM wynosiła 47 tygodni (IQR 27; 80).	<u>Kryteria włączenia:</u> – wiek ≥ 18 r.ż.; – stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; – histologicznie potwierdzone rozpoznanie inwazyjnego raka podstawnokomórkowego; – brak kwalifikacji do dalszej terapii HHI z powodu progresji choroby w czasie wcześniejszego leczenia HHI lub nietolerancja na wcześniejszą terapię HHI definiowana jako AE o 3.-4. stopniu nasilenia uznane za związane z HHI lub którekolwiek z poniższych zdarzeń związanych z HHI u chorych z co najmniej 3-miesięczną ekspozycją na terapię HHI (z wyjątkiem przerw w leczeniu): skurcze mięśni lub bóle mięśni stopnia 2., zaburzenia smaku lub anoreksja stopnia 2., którym towarzyszy utrata masy ciała ≥ 1 . stopnia, nudności lub biegunka 2. stopnia pomimo leczenia medycznego; – brak lepszej odpowiedzi na terapię HHI niż stabilizacja choroby po 9 miesiącach terapii HHI; – co najmniej 1 mierzalna zmiana w chwili rozpoczęcia badania, zidentyfikowana przy pomocy cyfrowej fotografii medycznej według zmodyfikowanych kryteriów WHO lub za pomocą obrazowania radiologicznego (CT lub MRI) według kryteriów RECIST w wersji 1.1; – potwierdzony brak kwalifikowalności do leczenia chirurgicznego lub radioterapii; – prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby, szpiku kostnego; – oczekiwana długość życia >12 tyg. <u>Liczba pacjentów</u> laBCC: 84 mBCC: 54 Ogółem: 138	<u>Pierwszorzędowny:</u> – odpowiedź na leczenie; <u>Pozostałe</u> – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS); – przeżycie całkowite (OS); – jakości życia; – profil bezpieczeństwa.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Cowey 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Regeneron Pharmaceuticals Inc., Sanofi	Badanie jednoramienne, retrospektywne, obserwacyjne Liczba ośrodków: rejestry w systemie EHR The US Oncology Network (system ten obejmuje 480 placówek opieki zdrowotnej w USA) Okres obserwacji: mediana (zakres): <ul style="list-style-type: none"> • kohorta 2L non-initiator: 9,7 mies. (3,2; 42,2) • kohorta 2L initiator: 6,3 mies. (0,7; 61,1) 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> – chorych, dla których rejestr w systemie został zaindeksowany między styczniem 2012 r. a 1 listopada 2019 r. – leczenie HHI w monoterapii w I linii leczenia; – rozpoczęcie leczenia BCC w II linii – kohorta 2L initiators; – przerwanie monoterapii HHI w I linii leczenia z powodu udokumentowanej toksyczności lub progresji choroby, bez oznak całkowitej odpowiedzi potwierdzonej przez patologa (2L non-initiators); – wiek ≥ 18 r.ż.; – rozpoznanie zaawansowanego BCC przed lub w dniu zaindeksowania chorego; – ≥ 2 wizyty zarejestrowane w The US Oncology Network; <u>Liczba pacjentów</u> kohorta 2L non initiators: 15 kohorta 2L initiators: 4	<u>Uwzględnione:</u> przeżycie całkowite (OS).

Skróty: BCC – rak podstawnomórkowy (basal cell carcinoma), dmBCC – rak podstawnomórkowy skóry z przerzutami odległymi (metastatic basal cell carcinoma; distant metastasis), KM – krzywe Kaplana-Meiera, laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnomórkowy skóry, mBCC – rak podstawnomórkowy skóry z przerzutami odległymi, ORR – odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – czas wolny od progresji (ang. progression free survival), PPS – przeżycie wolne od progresji (ang. post-progression survival), TK – tomografia komputerowa

Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) oraz SKINDEX-16. Kwestionariusze scharakteryzowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia w badaniu EMPOWER BCC-1 (na podstawie tabeli 5 AKL wnioskodawcy)

Kwestionariusz	Definicja	Interpretacja	Istotność kliniczna
EORTC QLQ-C30	Skala EORTC QLQ-C30 jest standaryzowanym instrumentem do oceny nowych terapii przeciwnowotworowych i rozpatruje jakość życia w następujących aspektach: GHS/QoL – globalny stan jakości życia; – funkcjonowanie: fizyczne, w rolach, emocjonalne, poznawcze i społeczne; – objawy: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunki. Całkowity wynik zawiera się w zakresie od 0 do 100. W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia oraz utrzymywania się wyniku wg skali QLQ-C30.	<u>Interpretacja wyniku:</u> Wyższy wynik w skali oceniającej funkcjonowanie reprezentuje wyższy/zdrowszy poziom funkcjonowania; – wyższy wynik wg GHS/QoL reprezentuje wyższą jakość życia; – wyższy wynik w skali oceniającej objawy reprezentuje wyższy poziom obciążenia objawami [EORTC QLQ-C30]. <u>Interpretacja średniej zmiany:</u> – skala funkcjonowania – średnia zmiana ujemna reprezentuje pogorszenie jakości życia, a dodatnia poprawę; – skala GHS/QoL – średnia zmiana ujemna reprezentuje pogorszenie jakości życia, a dodatnia poprawę; – skala objawów – średnia zmiana ujemna reprezentuje poprawę jakości życia, a dodatnia pogorszenie.	W badaniu przyjęto zmianę ≥ 10 pkt. jako istotną klinicznie. Utrzymanie wyniku definiowano jako zmianę < 10 pkt. W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia lub utrzymania się wyniku.

Kwestionariusz	Definicja	Interpretacja	Istotność kliniczna
	Dodatkowo zaprezentowano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych.	<u>Interpretacja częstości występowania klinicznie istotnej zmiany:</u> Im wyższa częstość występowania istotnej klinicznie poprawy tym wyższa skuteczność leczenia.	
SKINDEX-16	Skala SKINDEX-16 ocenia wpływ choroby skóry na jakość życia chorego w czasie ostatniego tygodnia. Ocena obejmuje 3 podskale oceniające: objawy, emocje i funkcjonalnie. Całkowity wynik zawiera się w zakresie od 0 do 100. W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia oraz utrzymywania się wyniku w podskali oceniającej objawy, emocje i funkcjonowanie. Dodatkowo zaprezentowano średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych.	<u>Interpretacja wyniku:</u> Im niższy wynik w skali SKINDEX-16 tym niższy wpływ choroby na jakość życia, a tym samym wyższa skuteczność leczenia. <u>Interpretacja średniej zmiany:</u> Średnia zmiana ujemna we wszystkich 3 podskalach (objawy, emocje, funkcjonowanie) reprezentuje poprawę jakości życia, a dodatnia pogorszenie. <u>Interpretacja częstości występowania klinicznie istotnej zmiany:</u> Im wyższa częstość występowania istotnej klinicznie poprawy tym wyższa skuteczność leczenia.	W badaniu przyjęto zmianę ≥ 10 pkt. jako istotną klinicznie. Utrzymanie wyniku definiowano jako zmianę < 10 pkt. W badaniu mierzono częstość występowania istotnej klinicznie poprawy, istotnego klinicznie pogorszenia lub utrzymania się wyn. ku.

Skróty: GHS/QoL – globalny stan jakości życia

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono badania jednoramienne, które oceniono w skali NICE. Badania EMPOWER BBC-1 [redacted] uzyskały 7 na 8 punktów, [redacted].
Szczegóły przedstawiono poniżej:

- EMPOWER BCC-1: **7/8** (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno);
[redacted]

- Cowey 2022: **6/8** (dane nie gromadzone w sposób prospektywny; brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno).

Szczegółowa ocena badań włączonych do analizy znajduje się w rozdz. 13.8 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL Wnioskodawcy):

Związane z metodyką badania EMPOWER BCC-1:

- badanie EMPOWER BCC-1 jest badaniem trwającym, niezakończonym. Należy podkreślić, że cemiplimab został zarejestrowany w zaawansowanym BCC w oparciu o trwające badanie EMPOWER BCC-1 ze względu na udowodnioną skuteczność terapii oraz wysoce niezaspokojoną potrzebę dostępu do nowych terapii w populacji wnioskowanej, dla której nie ma alternatywnych, aktywnych form leczenia. Co więcej, w niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki dla dłuższych dat odcięcia, które wskazują na utrzymywanie się skuteczności cemiplimabu w czasie.
- badanie EMPOWER BCC-1 jest badaniem jednoramiennym przez co nie było możliwe bezpośrednie porównanie interwencji i komparatora. Co istotne, cemiplimab jest jedynym lekiem zarejestrowanym włączeniu chorych z zaawansowanym BCC 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W analizie wykorzystano [redacted] EMPOWER BCC-1, [redacted] oraz Cowey 2022.
2. Wyniki jakości życia oraz bezpieczeństwa nie były dostępne dla dłuższego okresu obserwacji [redacted]. Ponadto, wyniki dot. jakości życia były zbierane u chorych z laBCC, brak jest danych dla chorych z mBCC.

3. W analizie nie przedstawiono niepewności związanej z pierwszorzędowym punktem końcowym tj. częstością występowania odpowiedzi na leczenie (ORR), ocenianym w badaniu EMPOWER BCC-1 dla najdłuższego okresu obserwacji [redacted] oraz nie odniesiono się do badanej hipotezy. Mianowicie, w badaniu ustalono progi odpowiedzi w celu oceny znaczących korzyści – dla dolnej wartości 95% przedziału ufności wymagane było przekroczenie 20% ORR dla pacjentów z laBCC¹⁸. Należy zaznaczyć, że EMA dla krótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 30 czerwca 2020 r.) uznała obserwowany w grupie mBCC i laBCC ORR wynoszący odpowiednio 28,6% oraz 32,1% i PFS wynoszący 6,6 oraz 19,3 miesiąca za klinicznie istotny.

Istotność kliniczna powyższych punktów końcowych została potwierdzona przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego, Prezesa Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, minimalna istotna różnica odczuwana przez chorego w istotnych klinicznie punktach to:

- >15% dla ORR;
- >6 miesięcy dla DOR;
- Poprawa 10% lub odsetek rocznych przeżyć > 40-50% dla OS;
- Poprawa 10% lub odsetek rocznych >25% dla PFS.

Z kolei dr n. med. Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, jako minimalną istotną różnicę odczuwaną przez chorego wskazał czas do progresji wynoszący 6 miesięcy.

Powyższe wyniki zostały [redacted] dla ocenianych punktów końcowych w badaniu EMPOWER BCC-1 dla populacji z zaawansowanym BCC (Szczegóły: rozdz. 4.2.1.1.a).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ocena skuteczności opierała się na naiwnym tj. prostym zestawieniu wyników dla OS, [redacted]

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL Wnioskodawcy):

Związane z badaniem Cowey 2022, którego wyniki zestawiono z wynikami z badania EMPOWER BCC-1:

- *istnieją istotne różnice między badaniem Cowey 2022 i EMPOWER BCC-1 w zakresie metodyki (badanie obserwacyjne vs. badanie kliniczne), charakterystyce chorych i sposobie raportowania wyników, które mogą wpływać na różnice w przeżyciu chorych w ww. badaniach;*
- *kohorta z badania Cowey 2022 kwalifikująca się do porównania z chorymi z badania EMPOWER BCC-1 obejmowała jedynie 15 chorych, którzy nie otrzymywali leczenia (kohorta 2L non-initiators).*

¹⁸ Zgodnie z publikacją Stratigos 2021 oraz z AKL wnioskodawcy przedstawiona hipoteza odnosi się do populacji pacjentów z laBCC.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W analizie klinicznej nie przedstawiono [REDACTED].

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki dla ocenianej interwencji, tj. cemiplimabu, pochodzące z badania EMPOWER BCC-1 oraz dane dla BAT pochodzące z badań Cowey 2022, [REDACTED].

W analizie skuteczności cemiplimabu wykorzystano dane obejmujące pełną kohortę włączoną do badania dla najdłuższego okresu obserwacji [REDACTED] które posłużyły do wykonania porównania z komparatorem. [REDACTED] dostępne były wyniki dla następujących punktów końcowych:

[REDACTED]

Dodatkowo przedstawiono dane dla jakości życia dla populacji laBCC uzyskane dla krótszego okresu obserwacji: mediana 15,1 mies. (zakres: 0,5; 25,1 mies., punkt odcięcia 17.02.2020 r.).

W analizie skuteczności BAT uwzględniono OS z publikacji Cowey 2022 oraz [REDACTED].

a. Cemiplimab (CEM)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do DOR jako wartość istotną klinicznie wskazano okres odpowiedzi dłuższy niż 6 miesięcy. Dla daty odcięcia 17.02.2020 r. w populacji laBCC odpowiedź na leczenie trwającą ≥ 6 . oraz ≥ 12 . mies. wg ICR obserwowano odpowiednio u 73,1% oraz 42,3% pacjentów. Dane odcięte do dnia 30.06.2020 r. wskazywały na zbliżone wyniki. W populacji mBCC odpowiedź trwającą ≥ 6 . oraz ≥ 12 . mies. obserwowano u odpowiednio 100% oraz 33,3% chorych (data odcięcia 17.02.2020 r.). Zatem u większości

19

[REDACTED]

20

[REDACTED]

chorych z IaBCC oraz mBCC odpowiedź na leczenie trwała powyżej 6 miesięcy. Dane dla populacji ogółem nie były dostępne dla krótszego okresu obserwacji.

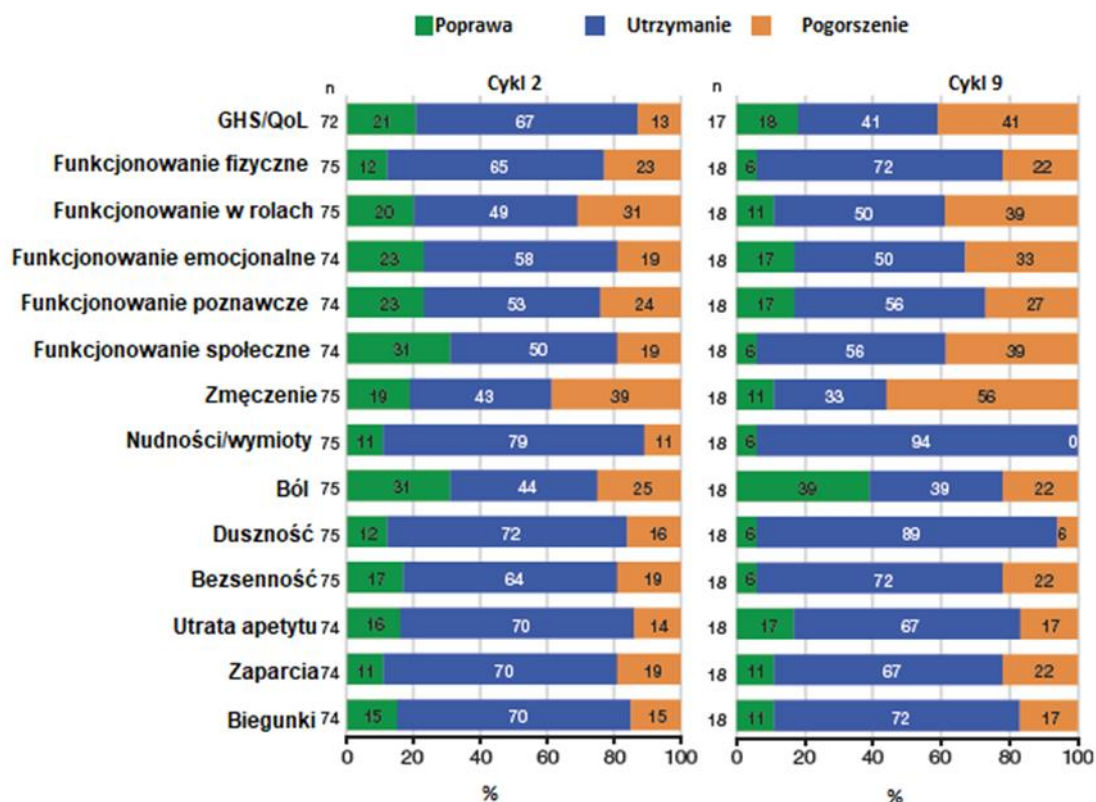
Dane dla najdłuższego okresu obserwacji dla pełnej kohorty badanych przedstawiono na wykresie K-M poniżej oraz w Tabeli 14.

Rysunek 2.

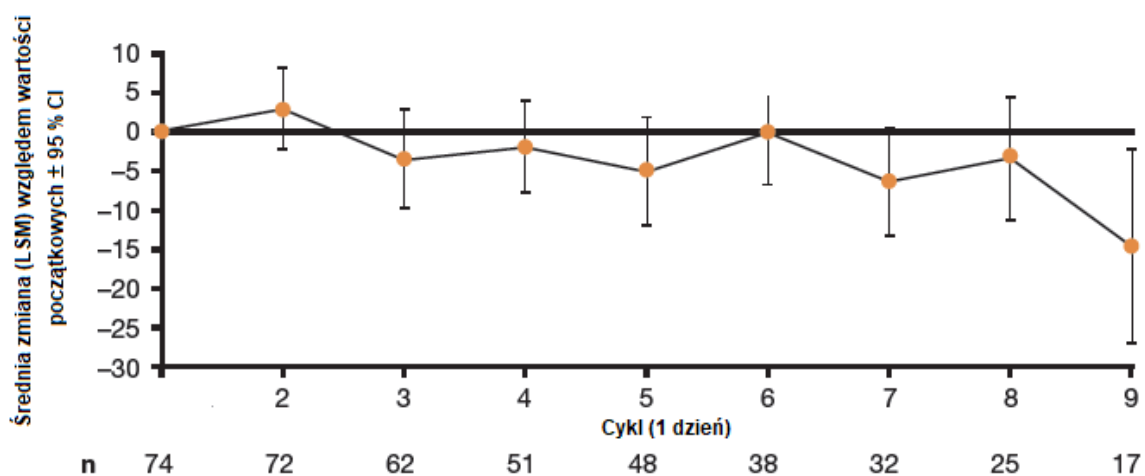
Tabela 14. Ocena skuteczności na podstawie badania *EMPOWER BCC-1*

Punkt końcowy	<i>EMPOWER BCC-1</i> ()		
	Populacja całkowita N=138	Populacja IaBCC N=84	Populacja mBCC N=54
ORR wg ICR, n (%)			
CR wg ICR, n (%)			
PR wg ICR, n (%)			
DOR wg ICR, mediana (95% CI) [mies.]			
PFS wg ICR, mediana (95% CI) [mies.]			
OS, mediana (95% CI) [mies.]			

Skróty: CR – całkowita odpowiedź na leczenie, DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), ICR – immunologiczna odpowiedź całkowita, N – liczba pacjentów, n/o – niemożliwe do oszacowania/ nie osiągnięto, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – czas wolny od progresji (ang. progression free survival), PR – częściowa odpowiedź na leczenie



Rysunek 3. Częstość występowania klinicznie istotnej poprawy, klinicznie istotnego pogorszenia lub utrzymania wyniku wg QLQ-C30; cykl 2 i cykl 9 leczenia cemiplimabem (badanie EMPOWER BCC-1)



Rysunek 4. Średnia (LSM) zmiana wyniku GHS/QoL względem wartości początkowych w czasie kolejnych cykli leczenia cemiplimabem (badanie EMPOWER BCC-1)

b. Zestawienie wyników CEM i BAT

W celu wykonania porównania skuteczności cemiplimabu (CEM) vs. BAT przedstawiono:

- zestawienie wyników dla pacjentów leczonych CEM z badania jednoramiennego EMPOWER BCC-1 z wynikami pacjentów nieotrzymujących aktywnego leczenia (BAT) z badania retrospektywnego Cowey 2022;

Zgodnie z wynikami badania obserwacyjnego Cowey 2022 dla kohorty po niepowodzeniu leczenia HHI, u której nie zastosowano aktywnego leczenia (2L non initiator, N=15) mediana dla OS wyniosła 34,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji: 9,7 mies. zakres: 3,2; 42,2).

Czas wolny od progresji nie był raportowany w badaniu Cowey 2022.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności zestawienie wyników z badania EMPOWER BCC-1 i Cowey 2022

Punkt końcowy	Cemiplimab (N=138) (Badanie EMPOWER BCC-1)	BAT (N=15) (Badanie Cowey 2022)
OS (95% CI) [mies.]		kohorta 2L non initiator*: 34,3 (4,7; n/o)

Skróty: BAT – Najlepsza dostępna terapia (ang. best available technology), n/o – niemożliwe do oszacowania/ nie osiągnięto, laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnocomórkowy skóry, mBCC – rak podstawnocomórkowy skóry z przerzutami odległymi, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

*Dane o postaci BCC były dostępne dla 11 chorych, w tym u 10 (90,9%) chorych stwierdzono laBCC, a u 1 (9,1%) chorego mBCC.

Z uwagi na ograniczoną liczebność kohorty i ograniczone dane dotyczące przeżycia w badaniu Cowey 2022, w celu uzupełnienia oceny skuteczności CEM względem BAT wykorzystano dane

Na wykresach poniżej przedstawiono krzywą K-M i dopasowane krzywe przeżycia dla cemiplimabu oraz

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie dla cemiplimabu w oparciu o badanie EMPOWER BCC-1 dla daty odcięcia 30.06.2020 r. (mediana czasu ekspozycji na lek 39,1 tyg.; IQR: 18,4; 84,0). Nie odnaleziono danych dot. bezpieczeństwa dla BAT w populacji pacjentów z laBCC oraz mBCC.

W populacji całkowitej odnotowano 6 (4,3%) przypadków zgonu z powodu TEAE. Zdarzenia te określono jednak jako niezwiązane z leczeniem. Częstość zdarzeń niepożądanych w populacji całkowitej wyniosła dla:

- działań niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 76,1%;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 32,6%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: 97,1%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia: 13,8%;
- zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym: 58,0%.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa zgonu i ciężkie działania niepożądane dla populacji całkowitej, badanie EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)

Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM (N=138) n (%)
Zgon			
mBCC+laBCC	Zgon z powodu TEAE (niezwiązane z leczeniem)	Nd.	6 (4,3)*
	Zgon z powodu ciężkich TEAE (niezwiązane z leczeniem)		6 (4,3)
Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia			
mBCC+laBCC	Działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Ogółem	105 (76,1)
		3.-5.	25 (18,1)

Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM (N=138) n (%)
Zaburzenia endokrynologiczne			
mBCC+laBCC	Zaburzenia endokrynologiczne	Ogółem	19 (13,8)
		3.-5.	3 (2,2)
	Niedoczynność tarczycy	Ogółem	12 (8,7)
		3.-5.	0 (0,0)
	Nadczynność tarczycy	Ogółem	6 (4,3)
		3.-5.	0 (0,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
mBCC+laBCC	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Ogółem	18 (13,0)
		3.-5.	1 (0,7)
	Obniżony apetyt	Ogółem	9 (6,5)
		3.-5.	0 (0,0)
	Hiperglikemia	Ogółem	3 (2,2)
		3.-5.	0 (0,0)
Zaburzenia układu nerwowego			
mBCC+laBCC	Zaburzenia układu nerwowego	Ogółem	23 (16,7)
		3.-5.	1 (0,7)
	Ból głowy	Ogółem	6 (4,3)
		3.-5.	1 (0,7)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
mBCC+laBCC	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ogółem	11 (8,0)
		3.-5.	2 (1,4)
	Zapalenie płuc	Ogółem	3 (2,2)
		3.-5.	1 (0,7)
Zaburzenia żołądka i jelit			
mBCC+laBCC	Zaburzenia żołądka i jelit	Ogółem	40 (29,0)
		3.-5.	6 (4,3)
	Biegunka	Ogółem	17 (12,3)
		3.-5.	0 (0,0)
	Nudności	Ogółem	10 (7,2)
		3.-5.	0 (0,0)
	Zapalenie okrężnicy	Ogółem	5 (3,6)
		3.-5.	4 (2,9)
	Zaparcia	Ogółem	3 (2,2)
		3.-5.	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
mBCC+laBCC	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogółem	42 (30,4)
		3.-5.	1 (0,7)
	Świąd	Ogółem	19 (13,8)
		3.-5.	0 (0,0)
	Wysypka grudkowo-plamkowa	Ogółem	9 (6,5)

Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM (N=138) n (%)
		3.-5.	1 (0,7)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
mBCC+laBCC	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ogółem	21 (15,2)
		3.-5.	0 (0,0)
	Ból stawów	Ogółem	11 (8,0)
		3.-5.	0 (0,0)
	Ból mięśni	Ogółem	5 (3,6)
		3.-5.	0 (0,0)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
mBCC+laBCC	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ogółem	59 (42,8)
		3.-5.	6 (4,3)
	Zmęczenie	Ogółem	39 (28,3)
		3.-5.	2 (1,4)
	Astenia	Ogółem	15 (10,9)
		3.-5.	2 (1,4)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
mBCC+laBCC	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Ogółem	5 (3,6)
		3.-5.	0 (0,0)
	Reakcje związane z wlewem	Ogółem	4 (2,9)
		3.-5.	0 (0,0)

Skróty: CEM – cemiplimab, laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry, mBCC – rak podstawnkomórkowy skóry z przerzutami odległymi, N – liczba pacjentów, Nd. – nie dotyczy, TEAE – zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (ang. treatment-emergent adverse events)

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla populacji całkowitej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o podłożu immunologicznym (ang. treatment-emergent immune-related adverse events), badanie EMPOWER BCC-1 (EMA 2021)

Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM (N=138) n (%)	
mBCC+laBCC	TEAE o podłożu immunologicznym	Ogółem	80 (58,0)	
		3.-5.	16 (11,6)	
	Niedoczynność tarczycy	Ogółem	12 (8,7)	
		3.-5.	0 (0,0)	
	Ból stawów	Ogółem	6 (4,3)	
		3.-5.	0 (0,0)	
	Nadczynność tarczycy	Ogółem	6 (4,3)	
		3.-5.	0 (0,0)	
	Zapalenie okrężnicy pochodzenia immunologicznego*	Ogółem	3 (2,2)	
		3.-5.	2 (1,4)	
	Zapalenie okrężnicy	Ogółem	5 (3,6)	
		3.-5.	4 (2,9)	
	Wysypka grudkowo-plamkowa	Ogółem	9 (6,5)	
		3.-5.	1 (0,7)	
		Świąd	Ogółem	18 (13,0)

Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CEM (N=138) n (%)
	Zmęczenie	3.-5.	0 (0,0)
		Ogółem	12 (8,7)
	Biegunka	3.-5.	0 (0,0)
		Ogółem	11 (8,0)
	Wysypka	3.-5.	0 (0,0)
		Ogółem	5 (3,6)
	Podwyższony poziom hormonu tyreotropowego we krwi	3.-5.	0 (0,0)
		Ogółem	3 (2,2)
	Zapalenie skóry	3.-5.	0 (0,0)
		Ogółem	3 (2,2)
	Zapalenie płuc	3.-5.	1 (0,7)
		Ogółem	3 (2,2)
	Rogowacenie słoneczne	3.-5.	0 (0,0)
		Ogółem	2 (1,4)
	Niewydolność nadnerczy	3.-5.	2 (1,4)
		Ogółem	2 (1,4)

Skróty: CEM – cemiplimab, laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy skóry, mBCC – rak podstawnkomórkowy skóry z przerzutami odległymi, N – liczba pacjentów, TEAE – zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie terapii (ang. treatment-emergent adverse events)

*Obejmuje preferowane terminy: zapalenie okrężnicy i autoimmunologiczne zapalenie okrężnicy

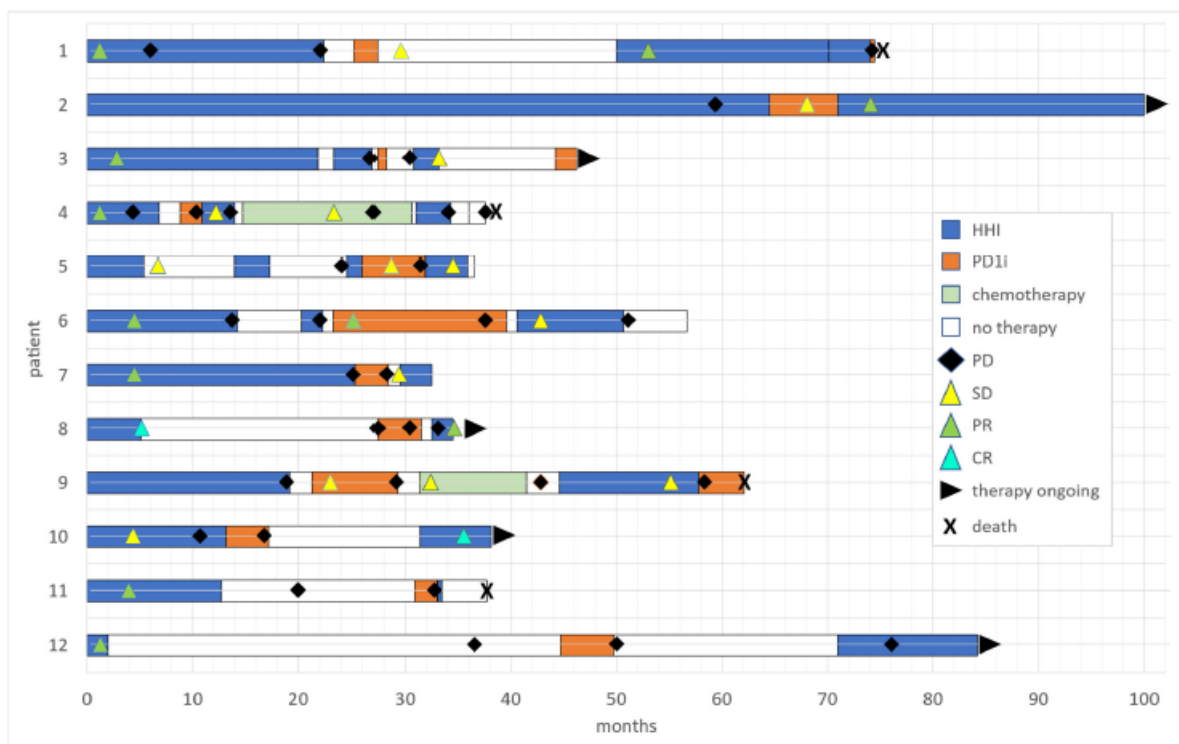
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

DeTemple 2022 (seria przypadków)

Badanie retrospektywne obejmujące 8 ośrodków w Niemczech (Berlin, Bremerhaven, Hamburg, Hanower, Heidelberg, Homburg, Minden i Tybinga), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa reindukcji HHI po niepowodzeniu anti-PD1. Do badania kwalifikowani byli pacjenci z zaawansowanym rakiem BCC leczeni sekwencją HHI–PD1–HHI w latach 2016–2022.

Do badania włączono 12 pacjentów (mediana wieku 68 lat) z zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (laBCC n=8; mBCC n=4), którzy początkowo otrzymywali HHI co doprowadziło do całkowitej/częściowej odpowiedzi (66%) lub stabilizacji choroby (33%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 20,8 (zakres: 2–64,5) miesięcy. Do przerwania leczenia doszło z powodu: progresji (n=8), zdarzeń niepożądanych (n=3) lub prośby pacjenta (n=1). Stosowanie anti-PD1 (pembrolizumab n=5 (42%), cemiplimab n=7 (58%)) skutkowało częściową odpowiedzią (8%), stabilizacją choroby (33%) lub progresją (59%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,1 miesiąca (zakres: 0,8–16,3). Do przerwania leczenia doszło z powodu: progresji (n=9), zdarzeń niepożądanych (n=1), prośby pacjenta (n=1) lub braku zgody na lek (n=1). Reindukcja HHI skutkowała całkowitą/częściową odpowiedzią (33%), stabilizacją choroby (50%) lub progresją (17%). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: 1–29). Czas trwania odpowiedzi u czterech odpowiadających pacjentów wynosił 2–29+ miesięcy, zatem podgrupa pacjentów z laBCC odpowiedziała na ponowną indukcję HHI po niepowodzeniu anti-PD1. Wobec powyższego w opinii autorów leczenie sekwencyjne stanowi możliwą opcję terapeutyczną.



Rysunek 8. Przebieg leczenia u wszystkich 12 pacjentów. Pacjenci o numerach id 3,4, 6-9,11 stosowali cemiplimab

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Libtayo

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, biegunka, nudności, zaparcia, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu oceniano w grupie 1198 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów łitych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 27 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 4 (0,6%), stopnia 3 (5,6%) i stopnia 2 (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,0%), nadczynność tarczycy (3,1%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,7%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,1%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,8%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 31,2% pacjentów.

Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,1% pacjentów.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN).

URPL/EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL oraz EMA (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych innych niż ujęte w aktualnej ChPL Libtayo).

4.3. Komentarz Agencji

W jednoramiennym badaniu klinicznym EMPOWER BCC-1 (N=138),

. W oparciu o opinię ekspertów klinicznych oceniono, że uzyskane wyniki dla OS, PFS oraz DOR można uznać za istotne klinicznie.

Powyższe wnioskowanie dotyczące istotności klinicznej jest zgodne z opinią EMA (EMA 2021), która uznała obserwowany ORR wynoszący 28,6% oraz 32,1% i PFS wynoszący 6,6 oraz 19,3 miesiąca odpowiednio w grupie mBCC i laBCC za klinicznie istotne. Warto zwrócić uwagę, że w raporcie EMA 2021 wskazano, iż szacowana mediana OS nie jest stabilna ze względu na niewielką liczbę zdarzeń, dostępne dane były jednak dla krótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 30.06.2020 r.) niż przedstawione w niniejszej analizie.

W celu porównania skuteczności cemiplimabu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT) dokonano zestawienia wyników dla pacjentów leczonych cemiplimabem z wynikami OS dla pacjentów nieotrzymujących aktywnego leczenia na podstawie retrospektywnego badania obserwacyjnego Cowey 2022. Zgodnie z wynikami badania Cowey 2022 dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia HHI, u których nie zastosowano aktywnego leczenia (N=15) mediana OS wyniosła 34,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji: 9,7 mies., zakres: 3,2; 42,2).

Ze względu na ograniczenia badania Cowey 2022

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać fakt, iż dostępne dowody naukowe są niskiej jakości (brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną) i dotyczą one niewielkiej grupy chorych.

zatem wnioskowanie dotyczące efektu leczenia CEM względem BAT związane jest z niepewnością i należy je interpretować z daleko idącą ostrożnością.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Libtayo określono jako zgodny z oczekiwanym dla terapii należących do klasy leków anty-PD-1. U większości pacjentów (58%) odnotowano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, u 13,8% pacjentów zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania leczenia. Nie odnaleziono danych dot. bezpieczeństwa dla BAT w populacji pacjentów z laBCC oraz mBCC, wobec czego nie przedstawiono zestawienia wyników z komparatorem w tym zakresie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce cemiplimabu (LIBTAYO) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA). Dodatkowo przedstawiono również wyniki analizy efektywności kosztów.

Porównywane interwencje

Analizowaną interwencję, tj. cemiplimab (CEM) porównano z najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. best available technology), która objęła: leczenie ran (opatrunki i środki dezynfekcyjne), terapię uśmierzania bólu (leki przeciwbólowe ketoprofenum i paracetamol), opiekę i leczenie paliatywne (w tym paliatywną radioterapię). W scenariuszu analizy wrażliwości wnioskodawca, w ramach BAT, uwzględnił także dodatkowe koszty opieki psychologicznej.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy (35-letni).

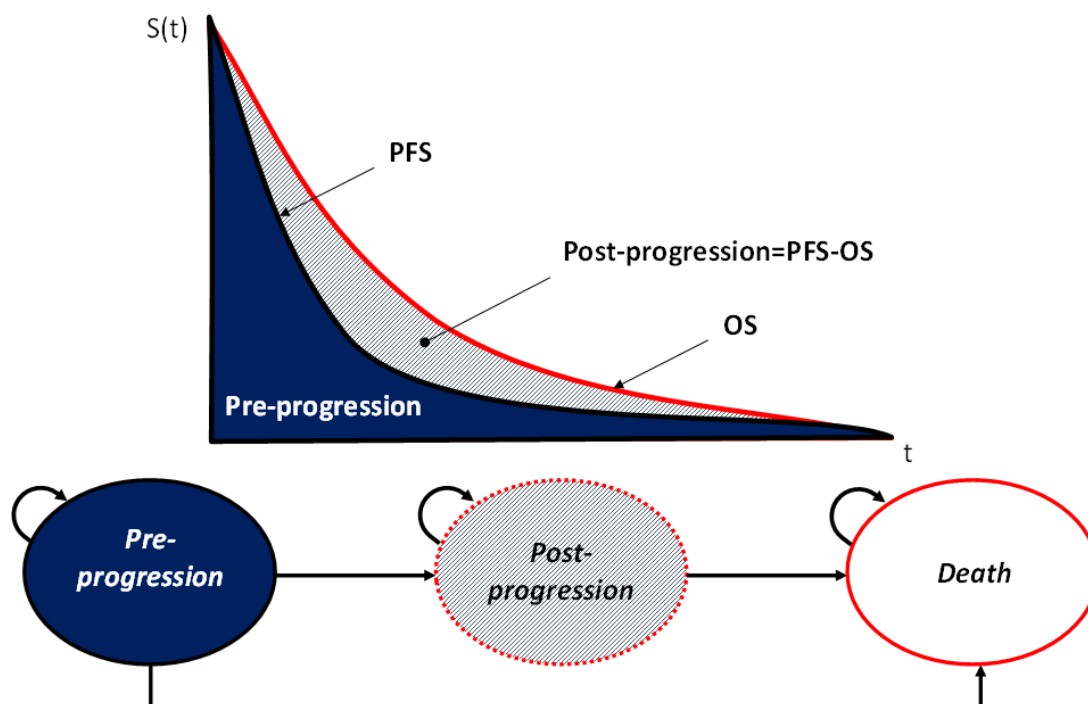
Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o, dostosowany do warunków polskich, model ekonomiczny wykonany w programie Excel 2016. W modelu uwzględniono 3 stany zdrowia:

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



Rysunek 9. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 7 oraz 8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo cemiplimabu u pacjentów z BCC oparto na wynikach jednoramiennego badania EMPOWER BCC-1 (wykorzystano dane z datą odcięcia z maja 2021 r.), odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Dokładną charakterystykę uwzględnionych badań oraz wyniki skuteczności analizowanej interwencji oraz komparatora przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy (rozd. 5-7).

W poniższej tabeli zaprezentowano przyjęte przez wnioskodawcę założenia oraz dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności klinicznej.

Tabela 18. Dane wejściowe dotyczące skuteczności klinicznej przyjęte w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]		[redacted]
		[redacted]		[redacted]
		[redacted]		[redacted]
		[redacted]		[redacted]
		[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]		[redacted]

Skróty: CEM – cemiplimab, ITT – populacja z intencją leczenia, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji choroby, TD – czas leczenia,

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków,
- koszt przepisania i podania leków,
- koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego,
- koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia wspomagającego (leczenie rany, leczenia przeciwbólowe oraz opieka psychologiczna,
- koszty leczenia paliatywnego (radioterapia paliatywna oraz opieka paliatywna).

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Libtayo będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej oraz uwzględniono zaproponowany instrument dzielenia ryzyka. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Koszty produktu leczniczego Libtayo

Opakowanie	CZN	UCZ	CHB	WLF	CHB z RSS*	Roczny koszt** z RSS
Libtayo, 350 mg, 1 fiolka [PLN]						

*
 ** roczny koszt leczenia cemiplimabem 1 pacjenta wg założeń przyjętych w modelu AE
 Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; RSS – instrument dzielenia ryzyka; WLF – wysokość limitu finansowania

Przyjęte w analizie dawkowanie to 350 mg cemiplimabu co 3 tygodnie we wlewie dożylnym przez 30 minut. Jest ono zgodne z ChPL Libtayo oraz dawkowaniem stosowanym u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego AKL.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w analizie, w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Tabela 20. Uwzględnione w analizie odsetki chorych oraz koszty leczenia ran na podstawie

	[...]		[...]		[...]						
	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]

* cykl 1-tygodniowy

Również na

Podsumowanie założeń kosztowych przyjętych w analizie wnioskodawcy (dla wariantu z RSS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) lub koszty jednorazowe

Kategoria kosztowa	Koszty [PLN]	
	Cemiplimab	BAT
Perspektywa płatnika publicznego		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

^Koszt jednorazowy

**Uwzględnia koszt radioterapii paliatywnej oraz opieki paliatywnej i hospicyjnej

Tabela 22. Koszty leczenia działań niepożądanych

Działania/zdarzenia niepożądane	3. i 4. stopnia	Koszt [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach analizy podstawowej do określenia użyteczności dla stanów *Przed progresją* oraz *Po progresji choroby* wykorzystano dane z badania klinicznego EMPOWER BCC-1 (zebrane za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30), które następnie mapowano (z uwzględnieniem algorytmu Longworth oraz metody crosswalk) z wykorzystaniem taryfy portugalskiej (lub kanadyjskiej w analizie wrażliwości). Wnioskodawca zaznaczył, że: „algorytm Longworth był szeroko wykorzystywany w literaturze, zwłaszcza we wnioskach przedkładanych do agencji NICE (również dla cemiplimabu)”. Przyjęte wartości użyteczności zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w analizie wnioskodawcy

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

W analizie uwzględniono również korekty użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.

Tabela 24. Obniżki użyteczności dla uwzględnionych działań/zdarzeń niepożądanych

Działanie/zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Nazwa świadczenia	Czas trwania (dni)	Źródło
Wzrost ciśnienia	[redacted]	[redacted]	5	Założono jak dla nadciśnienia, Statystyki NFZ
Zapalenie jelita grubego	[redacted]	[redacted]	7	Beusterien 2009, Statystyki NFZ
Zmęczenie	[redacted]	[redacted]	3	Nafees 2008, Statystyki NFZ
Nadciśnienie	[redacted]	[redacted]	4	Nafees 2017, Statystyki NFZ
Hipokaliemia	[redacted]	[redacted]	5	Wehler 2017, Statystyki NFZ
Zakażenie dróg moczowych	[redacted]	[redacted]	6	Stein 2017, Statystyki NFZ
Zaburzenia widzenia	[redacted]	[redacted]	4	Beusterien 2009, Statystyki NFZ
Spadek wagi	[redacted]	[redacted]	4	NICE TA378, NICE TA490, Statystyki NFZ
Hiponatremia	[redacted]	[redacted]	5	Wehler 2017, Statystyki NFZ

*Uwzględniono średnią z dwóch świadczeń

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Cemiplimab	BAT	Cemiplimab	BAT
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Efekt [LY]				
Efekt inkrementalny [LY]				
ICER [PLN/LY]				
ICUR [PLN/QALY]				
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Efekt [LY]				
Efekt inkrementalny [LY]				
ICER [PLN/LY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie cemiplimabu w miejsce terapii standardowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania cemiplimab vs. BAT wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Szacowany przez wnioskodawcę ICER wyniósł [redacted].

Z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. natomiast ICER odpowiednio [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu²², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, została przedstawiona w tabeli poniżej. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana wartość progowa [redacted].

²² 175 926 PLN/QALY

Tabela 26. Wyniki analizy progowej dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej

Opakowanie leku	Progowa cena zbytu netto za opakowanie [PLN]			
	NFZ		Wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Libtayo, 350 mg, 1 fiolka				

Ze względu na brak refundowanego komparatora **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Należy zwrócić uwagę, że komparator, tj. najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. best available technology) obejmuje głównie leczenie przeciwbólowe i leczenie ran (zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję, we wnioskowanej populacji nie stosuje się radioterapii paliatywnej – szczegóły rozdz. 3.6). Leki przeciwbólowe i opatrunki są refundowane, jednakże nie stanowią refundowanego komparatora o tożsamym celu terapeutycznym, jak oceniana interwencja.

Oszacowania przygotowane przez wnioskodawcę w związku z brakiem randomizowanego badania klinicznego, dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem, zostały przedstawione poniżej jedynie w celach poglądowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki zrównania CUR-ów cemiplimabu z terapią standardową przedstawione przez wnioskodawcę. W perspektywie płatnika publicznego oszacowana cena zbytu netto

Tabela 27. Wyniki analizy dla wartości CUR oszacowanych w analizie podstawowej

Opakowanie leku	Cena zbytu netto za opakowanie wg art. 13 ustawy o refundacji [PLN]			
	NFZ		Wspólna	
	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Libtayo, 350 mg, 1 fiolka				

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Analizowano scenariusze zakładające alternatywne wartości:

- średniego wieku chorych wchodzących do modelu,
- odsetka mężczyzn,
- kosztów kwalifikacji do PL,
- kosztów diagnostyki oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w ramach PL i poza PL,
- kosztów dodatkowych porad ambulatoryjnych w trakcie trwania PL,
- kosztów podania cemiplimabu,
- kosztów leczenia ran, świadczeń związanych z zaopatrywaniem ran oraz porad ambulatoryjnych,
- kosztów leczenia p/bólowego,
- kosztów opieki paliatywnej i psychologicznej,
- stóp dyskontowych,
- krzywych OS i TD,
- utrzymywania się efektów terapeutycznych,
- metod oceny skuteczności cemiplimabu i komparatora,
- danych dotyczących jakości życia i użyteczności.

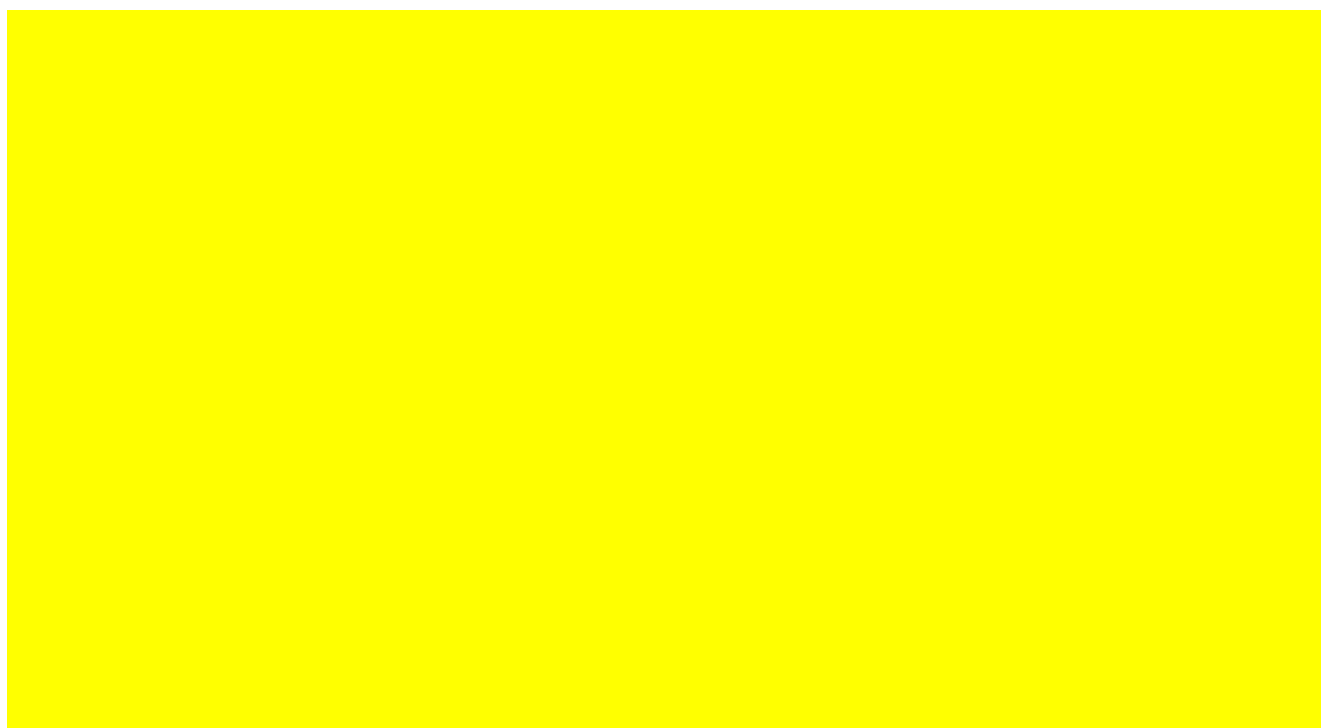
Szczegółowe wyniki tych analiz przedstawiono w rozdz. 11 AE wnioskodawcy.

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że



Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną dla porównania cemiplimab vs. BAT. Prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi [redacted]. Wyniki PSA dla ww. porównania dla scenariusza uwzględniającego RSS zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rysunek 10. Wyniki PSA: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika



Rysunek 11. Krzywa akceptowalności: scenariusz z RSS, perspektywa płatnika publicznego

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną technologię porównano z najlepszą dostępną terapią (BAT), tj. leczeniem objawowym (wspomagające leczenie ran oraz leczenie przeciwbólowe) i opieką paliatywną.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy kosztów efektywności. Wg analityków zasadnym wyborem w scenariuszu podstawowym powinna być technika analizy kosztów-konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto dożywotni (35-letni) horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/ NIE	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono 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.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 14)

1. 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.



Komentarz Analityka Agencji:

W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji zwrócili uwagę, że w ich opinii przedstawione w ramach AKL naiwne zestawienie wyników badań wnioskowanej interwencji i komparatora nie daje wystarczających podstaw do przeprowadzenia analizy CUA. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że

. Dodał również, że w jego opinii

. Analitycy Agencji chcieliby podkreślić, iż powyższy wniosek jest związany z dużą niepewnością, a wyniki analizy CUA należy traktować jako dodatkowe dla analizy kosztów konsekwencji.

Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

Wnioskodawca w koszcie komparatora (BAT) uwzględnił koszt radioterapii paliatywnej. Ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni wskazali jednak, że na tym etapie leczenia radioterapia nie będzie stanowić alternatywnej formy leczenia, ponieważ „już na wcześniejszym etapie leczenia chorzy muszą być zdyskwalifikowani z radioterapii, aby otrzymać leczenie wismodegibem” oraz „progresja to zwykle wznowa miejscowa, a więc w obszarze, w którym podano już maksymalną dawkę promieniowania”.

W modelu w ramach leczenia przeciwbólowego uwzględniono leki wymienione w analizie Erivedge 2015, tj. ketoprofen i paracetamol, natomiast w opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, obecnie w praktyce polskiej stosowane jest najczęściej leczenie oparte o leki opioidowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 14)

1. *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 Longoworth, z wykorzystaniem taryfy portugalskiej. W związku z niepewnością dotyczącą sposobu mapowania oraz przyjętych taryf, w analizie wrażliwości testowane były jednak również alternatywne scenariusze.

2. Charakterystykę chorych w niniejszej analizie oparto na parametrach klinicznych (wiek, odsetek mężczyzn) odpowiednich dla populacji polskiej, w oparciu o dane [redacted]. 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 [redacted] 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.
3. 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]. 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.

Komentarz analityka Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte w modelu wnioskodawcy założenie, iż 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 prowadzi do przeszacowania korzyści płynących ze stosowania cemiplimabu. Założenie to wnioskodawca uzasadnił następująco: „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.”

Na przeszacowanie korzyści cemiplimabu w modelu AE zwracano także uwagę w rekomendacji kanadyjskiej Agencji CADTH z 2022 roku.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 13 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził ocenę zgodności sposobu modelowania zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Ponieważ dla ramienia cemiplimabu nie są jeszcze dostępne długoterminowe badania z praktyki klinicznej ocenę przeprowadzono [redacted].

Porównano również modelowane dane dla ramienia BAT z badań Cowey 2022, [redacted] oraz ERIVANCE. Dane z badania Cowey 2022 wskazują na nieznacznie gorsze przeżycie w ramieniu komparatora. Zdaniem wnioskodawcy różnice te, oprócz niepewności dopasowania wynikającego przede wszystkim z niskiej liczebności próby, mogą również wynikać z różnic w charakterystyce chorych pomiedzy badaniami.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 1 analizę ekonomiczną CADTH z 2022 roku przeprowadzoną z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej w 35-letnim horyzoncie czasowym. W odnalezionej analizie oceniono efektywność kosztową cemiplimabu w porównaniu do najlepszej dostępnej opieki (BSC) stosowanego u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawonokomórkowym, uprzednio leczonych inhibitorem szlaku Hedgehog. Analizę przeprowadzono jedynie dla populacji chorych z miejscowo zaawansowanym BCC ze względu na brak dojrzałych danych klinicznych dla chorych z przerzutowym BCC na moment składania wniosku do kanadyjskiej agencji.

Podobnie jak w niniejszym raporcie w analizie wykorzystano modelowanie na podstawie danych z badania EMPOWER BCC-1 oraz badania dla komparatora Cowey 2022. Krytyczne uwagi CADTH dotyczyły przede wszystkim doboru parametrycznych funkcji przy ekstrapolacji poza okres próby oraz wielkości zużywanych zasobów w obu modelowanych ramionach. Odnosząc się do tych uwag wnioskodawca w niniejszej analizie zaznaczył, że agencja CADTH nie dysponowała pełniejszymi danymi z badania EMPOWER BCC-1, które przedstawiono w niniejszej analizie. Wraz z późniejszą datą odcięcia danych zmieniło się dopasowanie krzywych OS oraz PFS, które wykorzystano w uaktualnionym modelu AE.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie wyników analizy CADTH 2022 z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym (z RSS) niniejszej analizy.

Tabela 29. Porównanie wyników analizy CADTH 2022 i obecnej AE wnioskodawcy

Porównanie	Inkrementalnie				
	Koszt		QALY	ICUR	
	CAD	PLN		CAD/QALY	PLN/QALY
CEM vs BSC	207 123	712 855	3,35	61 738	212 484
AE wnioskodawcy (z RSS)	█	█	█	█	█

Skróty: AE – analiza ekonomiczna, CAD – dolar kanadyjski, CEM – cemiplimab, BSC – najlepsza terapia wspomagająca.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił wyniki analizy użyteczności kosztów oraz dodatkowo analizy efektywności kosztów, w ramach których porównano zastosowanie produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w porównaniu do najlepszej dostępnej terapii (BAT) w 35-letnim horyzoncie czasowym.

Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania cemiplimab vs BAT wyniósł █. Wartości te znajdują █ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Szacowany przez wnioskodawcę ICER wyniósł █. Z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR wyniósł █. natomiast ICER odpowiednio █.

Oszacowana cena progowa █.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy ma

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych klinicznych przedstawionych w bezpośrednim lub pośrednim porównaniu wnioskowanej interwencji i komparatora. Odnaleziono badania nie pozwalające na przeprowadzenie wiarygodnego porównania dla ocenianych technologii, zatem model ekonomiczny oparto na przedstawionym w AKL naiwnym zestawieniu wyników badań dla cemiplimabu i BAT. Wg wnioskodawcy, ale analitycy Agencji chcieliby podkreślić, iż powyższy wniosek jest związany z dużą niepewnością (szerzej ograniczenia te opisano w rozdziale 5.3.1), a bardziej zasadnym wydaje się oparcie scenariusza podstawowego AE na wynikach zestawienia kosztów konsekwencji.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję lub wykazano nietolerancję na inhibitor Hedgehog. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Libtayo w przedstawionym wskazaniu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI).

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami proponowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu Libtayo w programie lekowym (PL) leczenia raka podstawnkomórkowego skóry (BCC). W scenariuszu tym u pacjentów brak jest aktywnego leczenia, stosowane jest jedynie leczenie objawowe (szczegóły rozdz. 5 AWA).

W scenariuszu istniejącym nie uwzględniono pacjentów leczonych aktualnie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL). Podano następujące uzasadnienie:

(BIA s. 27).

Scenariusz nowy zakłada wprowadzeniu refundacji leku Libtayo w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)” i finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej 1231.0 Cemiplimab.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI).

W warunkach polskiej praktyki klinicznej chorzy na raka podstawnkomórkowego mają możliwość leczenia jednym inhibitorem HHI, tj. wismodegibem (WIS) w ramach *Programu lekowego B.88*. Na podstawie *Sprawozdań*

NFZ wnioskodawca określił liczebność populacji pacjentów leczonych wismodegibem dla kolejnych lat refundacji – 2017-2021 r. w ramach wspomnianego programu. Wykonał również prognozę liczebności chorych leczonych w programie dla kolejnych lat oraz horyzontu czasowego analizy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach i na wykresie poniżej.

Tabela 30. Pacjenci leczeni wismodegibem w ramach programu lekowego B.88 – dane historyczne

Program lekowy B.88	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów leczonych WIS	0	29	78	81	131	153



Rysunek 12. Warianty prognozy liczby chorych leczonych wismodegibem w ramach PL B.88

Tabela 31. Pacjenci leczeni wismodegibem w ramach programu lekowego B.88 – prognoza

Program lekowy B.88	Wariant	Prognoza		
		2022	2023	224
Liczba pacjentów leczonych WIS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na następnym etapie oszacowań wnioskodawca określił [redacted], które w największym stopniu ograniczają populację. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, wariant podstawowy (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5).

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
■			
■			
■			
■			
■			

Udziały w rynku

W modelu BIA przyjęto, że

Tabela 33. Udziały w rynku

Wariant	Interwencja	Udziały w rynku (%)			
		Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	CEM	■	■	■	■
	BAT	■	■	■	■
Analiza wrażliwości	CEM	■	■	■	■
	BAT	■	■	■	■

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- 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 psychologiczna²³);
- koszty leczenia paliatywnego (radioterapia paliatywna oraz opieka paliatywna).

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania oraz AE Wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* Obecnie cemiplimab jest finansowany ze środków publicznych w innym wskazaniu niż wnioskowane, tj. w ramach PL B.125: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (wg danych wnioskodawcy:). Ponadto jest finansowany u pacjentów z BCC w ramach RDTL (wg danych wnioskodawcy:).

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]				
Koszty pozostałe [mln PLN]				
Koszty sumaryczne [mln PLN]				

²³ Opiekę psychologiczną uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca wyznaczając liczebność populacji docelowej oparł się na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych wismodegibem w ramach programu lekowego B.88 oraz [redacted]. Nie przedstawiono natomiast oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne. Oszacowania przedstawione w analizie wnioskodawcy są [redacted] – szczegóły rozdz.3.3), zatem wydają się być wiarygodne.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, uwzględniając, że 1. rok refundacji oraz 2. rok refundacji będą obejmowały 12 miesięcy w roku, ale 13 cykli uwzględnionych w modelowaniu, opartych na wynkach modelowania ekonomicznego przedstawionego w AE.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1231.0, Cemiplimab. Koszt podania wyznaczono na podstawie Zarządzenia leczenia szpitalne w zakresie programy lekowe (Zarządzenie Nr 71/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2022).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął założenie, [redacted] oszacowania ekspertów Agencji, według których spośród pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego 80-90% otrzyma cemiplimab.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku. Natomiast dane dotyczące liczby pacjentów leczonych wismodegibem, zatem pacjentów na wcześniejszym etapie ścieżki terapeutycznej, są zbieżne z danymi, które posłużyły wnioskodawcy do oszacowania liczebności wnioskowanej populacji.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Określona we wniosku roczna wielkość dostaw w pierwszym i drugim roku refundacji jest wystarczająca do pokrycia zapotrzebowania na lek oszacowanego przez wnioskodawcę w wariantcie minimalnym oraz w wariantcie podstawowym BIA. Nie jest jednak wystarczająca by pokryć oszacowane zapotrzebowanie w wariantcie maksymalnym analizy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 6)

[Redacted content]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Zgodnie ze zleceniem Ministra wnioskowany program lekowy [REDACTED]

Według wnioskodawcy: [REDACTED]

[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]

Uzasadnienie wnioskodawcy można uznać za wystarczające.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji, patrz: Tabela 34 rozdz. 6.2). [REDACTED]

Pozostałe parametry przetestowane w analizie wrażliwości to: [REDACTED]

[REDACTED]. Wartości testowanych parametrów analizy wrażliwości oraz scenariusze wraz z ich szczegółowym zakresem i uzasadnieniem przedstawiono w Rozdziale 2.7 BIA wnioskodawcy oraz w AE wnioskodawcy (jeśli dotyczyły jedynie aspektów modelowania ekonomicznego, które mają wpływ na wyniki niniejszej analizy).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy jednak zaznaczyć, że choć oszacowania liczebności populacji wiążą się z pewną niepewnością, to z uwagi na brak alternatywnych wiarygodnych danych i to,

analitycy odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości dla scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji), z perspektywy płatnika publicznego wydatki NFZ z uwzględnieniem RSS

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na [REDACTED]

Według analizy wnioskodawcy przyjęcie powyższego założenia pozwoli na wygenerowanie [REDACTED]. Uwolnione środki pozwolą pokryć maksymalne koszty oszacowane w BIA (bez uwzględnienia RSS) finansowania produktu leczniczego Libtayo w ocenianym wskazaniu, poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie ze zleceniem MZ, dotyczącym wniosku o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Libtayo cemiplimabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991408329, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10 C44)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, wnioskowany program lekowy dla cemiplimabu ma zostać dołączony do programu lekowego dla wismodegibu: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem (ICD- 10 C44)”.

Tabela 37. Zestawienie wybranych zmian w zapisach aktualnie obowiązującego programu lekowego dla wismodegibu

Zapis obowiązującego programu lekowego B.88 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry wismodegibem” (ICD-10 C44) ²⁴		Zapis ChPL	Stanowiska eksperckie / Wytyczne kliniczne
Kryteria kwalifikacji do leczenia			
<p>1.4. Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>1) wyniki badań czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (GGN) lub, w przypadku pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta, nieprzekraczające trzykrotności GGN;</p> <p>b) aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 3-krotnie GGN;</p> <p>2) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2,0 mg/dL;</p> <p>3) stężenie hemoglobiny powyżej 8,5 g/dl;</p> <p>4) liczba granulocytów co najmniej 1000/μl;</p> <p>5) liczba płytek krwi co najmniej 75 000/μl;</p>		Brak informacji	<p>Prof. dr hab. n. med. Jacek Mackiewicz:</p> <p>Proponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie, nie wpłynie na populację pacjentów leczonych wismodegibem, nie wpłynie na koszty ponoszone przez NFZ.</p> <p>PTOK 2022: brak informacji</p> <p>EDF/EADO/EORTC 2019: brak informacji</p> <p>NCCN 2022: brak informacji</p>

Tabela 38. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Świadczeniobiorcy		
	Zgodnie ze wskazaniem zawartym w ChPL: produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję	W ChPL Libtayo nie zawarto informacji na temat . Kryteria kwalifikacji do leczenia cemiplimabem zawężają zatem populację ze wskazania.

²⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>

²⁵

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>c. [redacted]</p>	choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inh bitor szlaku Hedgehog.	



Dr n. med. Wiesław Bał w swojej opinii zgłosił uwagi do zaproponowanego programu lekowego dotyczące kryteriów kwalifikacji i wyłączenia pacjenta do leczenia w programie oraz monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. Ekspert nie zgłosił uwag dotyczących czasu trwania leczenia pacjenta w programie, dawkowania leków w programie oraz badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie. Prof. dr hab. Jacek Mackiewicz zgłosił uwagę z zakresu kryteriów wyłączenia pacjenta z udziału w programie, [redacted]. Szczegóły dotyczące uwag do programu lekowego zgłoszonych przez ekspertów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 39. Uwagi do programu lekowego zgłoszone przez ekspertów

Część programu	Uwagi dr n. med. Wiesława Bała, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej	Uwagi prof. dr hab. Jacka Mackiewicza Kierownika Oddziału Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej – Poznań
[redacted]	[redacted]	Brak uwag
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Nie	Brak uwag

Część programu	Uwagi dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej	Uwagi prof. dr hab. Jacka Mackiewicza Kierownika Oddziału Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej – Poznań
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Dawkowanie leków w programie	Nie	Brak uwag
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie:	Nie	Brak uwag
Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia:	[Redacted]	Brak uwag
Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia	[Redacted]	Brak uwag

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski nie zgłosił uwag do treści programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym skóry, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.12.2022 r. przy zastosowaniu słów: Libtayo i cemiplimab oraz basal cell carcinoma (BCC). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: 1 pozytywną francuskiej agencji HAS 2022, 1 pozytywną warunkowo kanadyjską CADTH 2022 oraz 1 niemiecką rekomendację G-BA 2022, według której wykazano niewielką dodatkową korzyść kliniczną w przypadku dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym.

Należy zwrócić uwagę, że rekomendacja kanadyjska CADTH 2022 została wydana jedynie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, natomiast w negatywnej rekomendacji G-BA 2022 roku wskazano, że korzyść kliniczna nie została udowodniona w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym (mBCC). Warto jednak zauważyć, że agencja G-BA oceniała wyniki z badania EMPOWER BCC-1 dla daty odcięcia z 17.02.2020 r., które obejmowały niepełną kohortę pacjentów z mBCC.

We wszystkich rekomendacjach podkreślono, iż dowody skuteczności cemiplimabu pochodziły z jednoramiennego badania klinicznego EMPOWER BCC-1 i wiązały się z istotnymi ograniczeniami (brak możliwości nawet pośredniego porównania z komparatorem). W rekomendacji G-BA wskazano również na pozytywny wynik odnośnie do odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz brak alternatywnego leczenia dla wnioskowanej populacji docelowej.

Rekomendacja kanadyjskiej agencji CADTH warunkowała refundację leku obniżeniem jego ceny, natomiast autorzy rekomendacji francuskiej HAS 2022 wskazali na umiarkowaną korzyść terapeutyczną ze stosowania cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym (laBCC), leczonych wcześniej inh bitorem szlaku Hedgehog	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Komitet pERC rekomenduje refundację cemiplimabu (Libtayo) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, leczonych wcześniej inh bitorem szlaku Hedgehog (HHI), pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obniżenia ceny leku, • potwierdzenia u pacjentów histologicznie, nieoperacyjnego, inwazyjnego BCC, który nie nadaje się do leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, • gdy u pacjentów nie stwierdzono poprawy po 9 miesiącach terapii HHI (lub stwierdzono nietolerancję na HHI), • pacjenci powinni być w dobrym stanie sprawności i spełniać określone kryteria (brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PD-1 lub PD-L1, brak nieleczonych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>przerzutów do mózgu, brak aktywnej choroby immunologicznej, brak aktywnego zakażenia wymagającego leczenia, brak wcześniejszego leczenia (delalazybem),</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienia określonych kryteriów wznowienia leczenia cemiplimabem. <p>Dowody kliniczne dla cemiplimabu pochodziły z badania EMPOWER BCC-1. Wyniki skuteczności dla komparatora (BSC, czyli brak aktywnej terapii, radioterapia paliatywna, leczenie ran) były modelowane w oparciu o OS z badania Cowey 2021.</p> <p>W rekomendacji podkreślono następujące ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak bezpośrednich i pośrednich dowodów porównujących cemiplimab z BSC, a dowody pochodzące z jednoramiennego badania cemiplimabu wiązały się z istotnymi ograniczeniami; struktura modelu przeszacowywała korzyści cemiplimabu (założono, że 100% pacjentów odniesie natychmiastową korzyść z otrzymania cemiplimabu, chociaż odsetek odpowiedzi w badaniu wyniósł tylko 32% i żaden pacjent nie odpowiedział przed upływem 2 miesięcy, a także przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymujący BSC mieli takie same wyniki jak pacjenci na początku modelu); wyбір parametrycznych funkcji, przy ekstrapolacji poza okres próbny, był korzystny dla cemiplimabu w zakresie przeżycia i opóźnienie progresji (założono korzyść 4,42 dodatkowych LY w stosunku do BSC, [redacted]); wnioskodawca przecenił wykorzystanie zasobów związanych z BSC (wizyty u dermatologa, lekarza pierwszego kontaktu i onkologa) w stosunku do tych, które dotyczą cemiplimabu; zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi zostało niewłaściwie zastosowane w modelu; pERC uznał cemiplimab za nieefektywny kosztowo w porównaniu z opieką standardową (BSC) dostępną w Kanadzie. Ponowna analiza ekonomiczna CADTH wg poprawionych założeń wykazała, że cemiplimab wymagałby obniżenia ceny o 97%, aby osiągnąć efektywność kosztową.
<p>G-BA 2022 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawanokomórkowym (BCC), którzy odnotowali progresję choroby lub nietolerancję po zastosowaniu inhibitora szlaku Hedgehog</p>	<p>Wskazano na niewielką dodatkową korzyść w przypadku dorosłych pacjentów z <u>miejscowo zaawansowanym</u> rakiem podstawanokomórkowym (laBCC), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem szlaku Hedgehog i wykazują nietolerancję na ten lek lub progresję choroby podczas leczenia tym lekiem.</p> <p>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona w przypadku dorosłych pacjentów z <u>przerzutowym</u> rakiem podstawanokomórkowym (mBCC), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem szlaku Hedgehog i wykazują progresję choroby lub nietolerancję na ten lek podczas tego leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ocenę dodatkowej korzyści ze stosowania cemiplimabu przeprowadzono w oparciu o badanie EMPOWER BCC-1 (data odcięcia 17.02.2020 r.). Jako komparator przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC) indywidualną dla każdego pacjenta.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że wyniki badania nie pozwalają na stwierdzenie zakresu dodatkowej korzyści wśród chorych leczonych cemiplimabem w porównaniu do komparatora dla punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), jakość życia oraz profil bezpieczeństwa.</p> <p>Dobrą odpowiedź kliniczną (28,6%) wykazali pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawanokomórkowym dla punktu końcowego, jakim jest odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR). Wg autorów rekomendacji odpowiedź kliniczną w tym zakresie należy uważać za istotną dla pacjenta, ponieważ można założyć z wystarczającą pewnością brak istotnej odpowiedzi klinicznej w tym zakresie w odniesieniu do komparatora. Pozytywny wpływ na odpowiedź kliniczną był jednakże równoważony przez zdarzenia niepożądane podczas leczenia cemiplimabem (ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 44,7% pacjentów).</p> <p>Ogólny zakres dodatkowej korzyści cemiplimabu w porównaniu z komparatorem ocenia się jako niski w przypadku pacjentów z laBCC. W przypadku pacjentów z mBCC brak jest dostępnych danych, więc nie można ostatecznie udowodnić dodatkowej korzyści wśród tych pacjentów. Przy ocenie wzięto pod uwagę roczny koszt terapii cemiplimabem, który oszacowano na 74 660,27 euro.</p>
<p>HAS 2022 (Francja)</p>	<p>Leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawanokomórkowym (BCC) z progresją lub z nietolerancją po</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR):</u></p> <p>Komitet stwierdził, że korzyść terapeutyczna ze stosowania produktu Libtayo (cemiplimab) jest umiarkowana we wnioskowanym wskazaniu. Pod uwagę wzięto dane z jednoramiennego badania klinicznego (EMPOWER BCC-1), które nie umożliwiło porównania z komparatorem (najlepszą terapią wspomagającą – BSC).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	zastosowaniu inhibitora szlaku Hedgehog.	<p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR):</u></p> <p>Komitet uważa, że wg dostępnych danych (data odcięcia 20.05.2021 r.) dotyczących skuteczności lek Libtayo (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym (laBCC lub mBCC), u których choroba postępuje lub pacjent ma nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (HHI), nie zapewnia wystarczających rzeczywistych dodatkowych korzyści.</p> <p>W rekomendacji pod uwagę wzięto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niskie rozpowszechnienie i zapadalność choroby, • niezaspokojoną potrzebę medyczną, • dane kliniczne wskazujące, że ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł około 24-28% w zależności od ocenianej kohorty, • brak opracowania porównawczego pozwalającego określić wielkość efektu, • brak wykazania wpływu na organizację opieki medycznej. <p>Komitet zaleca dodanie do wykazu leków dopuszczonych do stosowania szpitalnego we wskazaniu: „w leczeniu (monoterapii) dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym lub rakiem podstawnkomórkowym z przerzutami (laBCC lub mBCC) z progresją lub z nietolerancją na leczenie inhbitem szlaku Hedgehog (HHI).</p>

Skróty: BSC – najlepsza terapia wspomagająca; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; mBCC – przerzutowy rak podstawnkomórkowy, laBCC – miejscowo zaawansowany rak podstawnkomórkowy.

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

[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10.10.2022 r., znak PLR.4500.1715.2022.15.KKL (data wpływu do AOTMiT 10.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo, cemiplimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991408329

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44).

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Libtayo w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym 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). Wnioskowane wskazanie jest zgodne z treścią programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnkomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10:C44)”. Wskazanie obejmuje dorosłych chorych z [redacted] rakiem podstawnkomórkowym skóry z przerzutami odległymi lub miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnkomórkowym, [redacted].

Kryteria kwalifikacji do programu leczenia cemiplimabem zawężają zatem populację ze wskazania rejestracyjnego.

Problem zdrowotny

Rak podstawnkomórkowy skóry to rosnący powoli, wyjątkowo rzadko tworzący przerzuty odległe, miejscowo złośliwy nowotwór skóry, wywodzący się z nierogowaciejących komórek warstwy podstawnej naskórka, występujący głównie u przedstawicieli rasy białej (Szczeklik 2017).

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie brak standardu terapeutycznego stosowanego w populacji chorych, po progresji lub nietolerancji HHI. Komparatorem dla cemiplimabu (CEM) jest najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. best available technology), skład której zależy od cech klinicznych i demograficznych chorego, miejsca zamieszkania, wyznaczonego celu terapeutycznego i może obejmować m.in. leczenie ran, leczenie bólu, opiekę psychologiczną chorego i leczenie paliatywne (obejmujące również radioterapię paliatywną).

Zdaniem eksperta, Dr n. med. Wiesława Bala, alternatywnie stosowaną technologią jest leczenie objawowe. Ekspert uważa, że w tej grupie pacjentów nie ma możliwości zastosowania radioterapii paliatywnej, ponieważ progresja to zazwyczaj wznowa miejscowa, w obszarze, w którym podano już maksymalną dawkę promieniowania. Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski, wskazuje, iż cemiplimab jest formą terapii stosowaną obecnie jedynie w ramach RDTL; jako opcję alternatywną ekspert wskazał brak aktywnego leczenia. Ponadto ekspert zaznaczył, że we wnioskowanej populacji nie jest możliwe zastosowanie radioterapii paliatywnej, ponieważ na wcześniejszym etapie leczenia choroby, aby otrzymać leczenie wismodegibem muszą zostać zdyskwalifikowani z radioterapii. Prof. dr hab. Jacek Mackiewicz w swojej opinii oszacował, iż aktualnie u 20% pacjentów stosowana jest chemioterapia.

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2022, NCCN 2.2022 SITC 2022 oraz Ramelyte 2022 cemiplimab jest jedynym zalecanym aktywnym leczeniem laBCC i mBCC, u chorych leczonych wcześniej inhibitorem szlaku Hedgehog lub chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia HHI. Alternatywą jest udział w badaniach klinicznych, wytyczne NCCN 2022 wskazują również leczenie paliatywne oraz najlepsze leczenie wspomagające BSC w przypadku wystąpienia odległych przerzutów. W polskich wytycznych wskazano radioterapię jako metodę leczenia paliatywnego, nie wskazując jej dokładnego umiejscowienia w postępowaniu dla BCC. W wytycznych EDF/EADO/EORTC 2019 oraz Ramelyte 2022 jako leczenie drugiego lub trzeciego rzutu zalecono chemioterapię. W dokumencie EDF/EADO/EORTC 2019 zalecenia dot. chemioterapii zaklasyfikowano jako dobra praktyka kliniczna, jednocześnie wskazano jednak, że jeśli trwające badania nad inhibitorami PD-1 wykażą ich znaczącą aktywność w leczeniu BCC, chemioterapia pozostanie ostatnią linią leczenia. W wytycznych

szwajcarski Ramelyte 2022 wskazano, że chemioterapia jest zwykle zalecana po wyczerpaniu innych opcji leczenia, z uwagi na wyższą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa nowoczesnych terapii (nie przedstawiono informacji o sile zaleceń).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W jednoramiennym badaniu klinicznym EMPOWER BCC-1 (N=138),

. W oparciu o opinię ekspertów klinicznych oceniono, że uzyskane wyniki dla OS, PFS oraz DOR można uznać za istotne klinicznie.

Powyższe wnioskowanie dotyczące istotności klinicznej jest zgodne z opinią EMA (EMA 2021), która uznała obserwowany ORR wynoszący 28,6% oraz 32,1% i PFS wynoszący 6,6 oraz 19,3 miesiąca odpowiednio w grupie mBCC i laBCC za klinicznie istotne. Warto zwrócić uwagę, że w raporcie EMA 2021 wskazano, iż szacowana mediana OS nie jest stabilna ze względu na niewielką liczbę zdarzeń, dostępne dane były jednak dla krótszego okresu obserwacji (data odcięcia: 30.06.2020 r.) niż przedstawione w niniejszej analizie.

W celu porównania skuteczności cemiplimabu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT) dokonano zestawienia wyników dla pacjentów leczonych cemiplimabem z wynikami OS dla pacjentów nieotrzymujących aktywnego leczenia na podstawie retrospektywnego badania obserwacyjnego Cowey 2022. Zgodnie z wynikami badania Cowey 2022 dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia HHI, u których nie zastosowano aktywnego leczenia (N=15) mediana OS wyniosła 34,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji: 9,7 mies., zakres: 3,2; 42,2).

Ze względu na ograniczenia badania Cowey 2022

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać fakt, iż dostępne dowody naukowe są niskiej jakości (brak badań RCT lub nRCT z grupą kontrolną) i dotyczą one niewielkiej grupy chorych.

zatem wnioskowanie dotyczące efektu leczenia CEM względem BAT związane jest z niepewnością i należy je interpretować z daleko idącą ostrożnością.

Nie odnaleziono informacji dotyczących skuteczności praktycznej cemiplimabu.

Analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Libtayo określono jako zgodny z oczekiwanym dla terapii należących do klasy leków anty-PD-1. U większości pacjentów (58%) odnotowano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, u 13,8% pacjentów zdarzenia niepożądane prowadziły do przerwania leczenia. W populacji całkowitej odnotowano 6 (4,3%) przypadków zgonu z powodu TEAE. Zdarzenia te określono jednak jako niezwiązane z leczeniem.

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, biegunka, nudności, zaparcia, ból brzucha, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie.

Nie odnaleziono danych dot. bezpieczeństwa dla BAT w populacji pacjentów z laBCC oraz mBCC, wobec czego nie przedstawiono zestawienia wyników z komparatorem w tym zakresie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów wykazały, że oszacowany ICUR z perspektywy płatnika publicznego dla porównania cemiplimab vs BAT wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Szacowany przez wnioskodawcę ICER wyniósł [redacted]. Z perspektywy wspólnej oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. natomiast ICER odpowiednio [redacted].

Oszacowana cena progowa [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie alternatywnych metod oceny skuteczności cemiplimabu oraz komparatora ([redacted]).

Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest oparcie modelowania na przedstawionym w AKL naiwnym zestawieniu wyników badań dla cemiplimabu i BAT, którego wyniki wg wnioskodawcy [redacted]. Analitycy Agencji chcieliby podkreślić, iż powyższy wniosek jest związany z dużą niepewnością, a bardziej zasadnym w obliczy braku możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania, wydaje się wykorzystanie w scenariuszu podstawowym analizy kosztów konsekwencji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)”.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, przy założeniu liczebności populacji docelowej wynoszącej [redacted] wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu spowoduje [redacted].

Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości dla scenariuszy skrajnych (min/max oszacowania populacji), z perspektywy płatnika publicznego wydatki NFZ z uwzględnieniem RSS [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje: 1 pozytywną francuskiej agencji HAS 2022, 1 pozytywną warunkowo kanadyjską CADTH 2022 (pod warunkiem obniżenia ceny leku) oraz 1 niemiecką rekomendację G-BA 2022, według której wykazano niewielką dodatkową korzyść kliniczną w przypadku dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC. Rekomendację kanadyjską CADTH 2022 wydano jedynie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym BCC, natomiast w negatywnej rekomendacji G-BA 2022 roku wskazano, że korzyść kliniczna nie została udowodniona w przypadku pacjentów z przerzutowym rakiem podstawnkomórkowym (mBCC). Należy zauważyć, że agencja G-BA oceniała wyniki z badania EMPOWER BCC-1 dla daty odcięcia z 17.02.2020 r., które obejmowały niepełną kohortę pacjentów z mBCC.

W odnalezionych rekomendacjach podkreślano, że dowody skuteczności cemiplimabu pochodziły z jednoramiennego badania klinicznego EMPOWER BCC-1 i wiązały się z istotnymi ograniczeniami (brak możliwości nawet pośredniego porównania z komparatorem). W rekomendacji G-BA wskazano również na pozytywny wynik odnośnie do odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz brak alternatywnego leczenia dla wnioskowanej populacji docelowej. Autorzy rekomendacji francuskiej HAS 2022 wskazali na umiarkowaną korzyść terapeutyczną ze stosowania cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

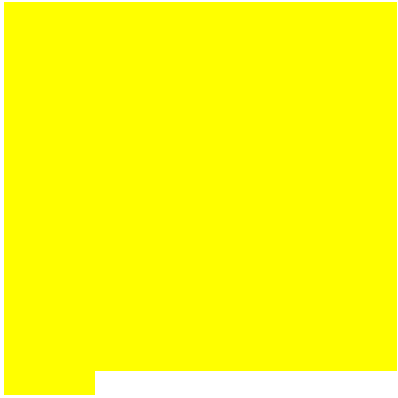


Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności, nieuzupełnionych przez wnioskodawcę w dalszym toku postępowania, wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz Agencji
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
W ramach analizy klinicznej (AKL)				
<p>1. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD) brak jest wystarczającego uzasadnienia dla uwzględnienia w ramach komparatora, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT), radioterapii paliatywnej.</p>	NIE	<p>1. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD) brak jest wystarczającego uzasadnienia dla uwzględnienia w ramach komparatora, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT), radioterapii paliatywnej.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted], należy zwrócić uwagę, że zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego do leczenia cemiplimabem kwalifikują się pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie terapii inhibitorem szlaku Hedgehog lub wystąpiła nietolerancja inhibitora szlaku Hedgehog. Natomiast do leczenia jedynym refundowanym w Polsce inhibitorem szlaku Hedgehog, tj. wismodegibem, kwalifikują się pacjenci, u których wystąpiła progresja po radioterapii lub u których występują przeciwwskazania do radioterapii.</p> <p>W analizach brak jest wystarczającego uzasadnienia, że u pacjentów z progresją po radioterapii lub przeciwwskazaniami do radioterapii, u których następnie zastosowano wismodegibem, a w trakcie leczenia wismodegibem wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja leczenia, na kolejnym etapie leczenia możliwa jest do zastosowania radioterapia paliatywna. Zatem</p>	NIE	<p>Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę (poniżej) należy uznać za niezasadne, biorąc pod uwagę opinie ekspertów Agencji, zgodnie z którymi radioterapia paliatywna nie jest stosowana w ramach leczenia objawowego w populacji docelowej (rozdz. 3.4.2, rozdz. 3.6).</p> <p>Według wnioskodawcy:</p> <p><i>Do leczenia cemiplimabem kwalifikują się chorzy po niepowodzeniu leczenia inhibitorem szlaku Hedgehog, a więc chorzy u których nie można zastosować leczenia chirurgicznego i radioterapii. Mowa tu jednak o chorych, którzy nie mogą zastosować radioterapii z intencją wyleczenia. Nie należy utożsamiać radioterapii z intencją wyleczenia od radioterapii stosowanej w ramach terapii paliatywnej, którą podaje się, gdy wyczerpano już wszystkie możliwe opcje leczenia. W Polsce chorzy po niepowodzeniu terapii wismodegibem nie mają dostępu do żadnego leczenia, a rokowanie w tej populacji chorych jest niekorzystne.</i></p> <p>[redacted]</p>

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz Agencji
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
		<p>brak wystarczającego uzasadnienia, że radioterapia paliatywna może być zastosowana na tym etapie ścieżki terapeutycznej co cemiplimab, a tym samym wchodzi w skład komparatora dla cemiplimabu, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT).</p> <p>Wytyczne PTOK 2022, przywołane w odpowiedzi Sanofi-Aventis Sp. z o.o. przekazanej pismem z dn. 16.11.2021 r., wskazują radioterapię paliatywną wśród możliwych metod leczenia chorych z BCC, jednak nie odnoszą się do możliwości stosowania radioterapii paliatywnej po leczeniu wismodegibem. Należy zwrócić uwagę, że w wytycznych znajduje się zapis, że „przeciwwskazaniami do zastosowania radioterapii są (...) wznova po radioterapii” (jakość dowodów naukowych: III, siła zaleceń 2B). A zgodnie z wytycznymi, leczenie wismodegibem należy rozważyć u chorych, którzy wyczerpali możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii (jakość dowodów naukowych: II, siła zaleceń 1).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, argumenty przedstawione w analizach wnioskodawcy i w piśmie z dn. 16.11.2022 r. nie potwierdzają, że radioterapia paliatywna wchodzi w skład komparatora dla cemiplimabu, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT).</p>		<p>Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko, że radioterapii paliatywnej może być potencjalnie stosowana w ramach BAT. Nie stanowi natomiast oddzielnego komparatora, a jedynie jedną z możliwych opcji terapeutycznych stosowanych w ramach BAT,</p> <p>W tym przypadku radioterapia posiada zastosowanie jako metoda postępowania paliatywnego, której celem jest ograniczenie dolegliwości wywołanych rozwojem choroby nowotworowej bólu np. uśmierzenie bólu.</p>
W ramach analizy ekonomicznej				
<p>2. 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):</p> <p>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</p>	NIE	<p>3. 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):</p> <p>a) Biorąc pod uwagę przedstawione w analizie wnioskodawcy i w piśmie z dn. 16.11.2022 r. uzasadnienie dla przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności (CUA),</p>	NIE	<p>Wg wnioskodawcy „</p> <p>Dodatkowo wg wnioskodawcy „założenie, że wszyscy chorzy otrzymujący BAT rozpoczynają terapię w stanie przed progresją choroby, mogłoby prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych w ramieniu komparatora. Uwzględnienie</p>

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz Agencji
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
<p>powinna być przedstawiona w ramach AKL. Przedstawienie w ramach AKL wyników jedynie w formie naiwnego zestawienia nie daje wystarczających podstaw do przeprowadzenia analizy CUA.</p> <p>b) Model Wnioskodawcy zakłada, że chorzy włączani do leczenia mogą być w dwóch różnych stanach zdrowia. Mianowicie, wszyscy chorzy otrzymujących 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.</p>		<p>[redacted]</p> <p>b) Model Wnioskodawcy zakłada, że chorzy włączani do leczenia mogą być w dwóch różnych stanach zdrowia. Mianowicie, wszyscy chorzy otrzymujących 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.</p> <p>[redacted]</p> <p>Przedstawione w piśmie z dn. 16.11.2022 r. uzasadnienie tego, że wyjściowy stan zdrowia chorych różni się w modelu w zależności od tego, czy są to chorzy rozpoczynający terapię cemiplimabem, czy chorzy rozpoczynający najlepszej dostępną terapię (BAT), jest niewystarczające.</p>		<p><i>alternatywnego rozdzielenia chorych w ramieniu BAT na chorych przed progresją oraz po progresji, połączonego z koniecznością uwzględniania założeń bez możliwości ich wsparcia w jakichkolwiek dowodach, prowadzioby do znaczącego zwiększenia niepewności oszacowań."</i></p>

Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		Drugie wezwanie do uzupełnienia		Komentarz Agencji
Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	
W ramach analizy wpływu na budżet				
<p>3. 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):</p> 	NIE	<p>4. 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):</p>  <p>Uzasadnienie pominięcia takiego wariantu oszacowań, przedstawione w piśmie z dn. 16.11.2022 r., jest niewystarczające.</p>	NIE	<p>Według wnioskodawcy:</p> 

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Aggarwal 2017	Aggarwal C., Borghaei H., Treatment Paradigms for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Academic Medical Centers: Involvement in Clinical Trial Endpoint Design, <i>The Oncologist</i> 2017; 22:700–708
CADTH Vismodegib 2014	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review: Vismodegib (Erivedge) for Advanced BCC. 2014; https://www.cadth.ca/vismodegib-erivedge-advanced-bcc-details
Chang 2014	Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2014;70(1):60-69.
Chang 2016a	Chang A.L.S., Arron S.T., Migden M.R., i in., Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> , 11:120, 2016
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
Cowey 2022	Cowey L, Chen CI, Aguilar KM i in, Real-World Treatment Patterns and Outcomes Among Patients with Basal Cell Carcinoma Following First-Line Hedgehog Inhibitor Discontinuation. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2022 May;12(5):1211-1224.
[REDACTED]	[REDACTED]
Delgado 2021	Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology – a primer. <i>Am J Cancer Res.</i> 2021 Apr 15;11(4):1121-113
Hansson 2018	Hansson J, Bartley K, Karagiannis T, i in., Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. <i>Eur J Dermatol.</i> 2018
Hatswell 2017	Hatswell AJ, Thompson GJ, Maroudas PA, Sofrygin O, Delea TE. Estimating outcomes and cost effectiveness using a single-arm clinical trial: ofatumumab for double-refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>Cost Effectiveness and Resource Allocation.</i> 2017;15(1):8
Hatswell 2020	Hatswell AJ, Sullivan WG. Creating historical controls using data from a previous line of treatment – Two non-standard approaches. <i>Stat Methods Med Res.</i> 2020 Jun;29(6):1563-1572
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook .
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Lewis 2020 (abstrakt konferencyjny)	Lewis K.D., Peris K., Sekulic A., i in., Interim Analysis of Phase 2 Results for Cemiplimab in Patients with Metastatic Basal Cell Carcinoma (mBCC) who Progressed on or are Intolerant to Hedgehog Inhibitors (HHIs), Winter Clinical Dermatology Conference 2021
Mohan 2014	Mohan S.V., Chang A.L.S., Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations, <i>Curr Derm Rep</i> , 3:40–45, 2014
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009,
NICE STA Vismodegib 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal 439: Vismodegib for treating basal cell carcinoma. 2017; https://www.nice.org.uk/guidance/ta489 . Accessed November, 2019
Odom 2017	Odom D, Mladi D, Purser M, et al. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. <i>J Skin Cancer.</i> 2017;2017:6121760

PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med.</i> 2009;; 151: 264–269
Roever 2016	Roever L., Endpoints in Clinical Trials: Advantages and Limitations, <i>Evidence Based Medicine and Practice</i> 2016, 1:2
Sekulic 2012	Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E., i in., Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> ;366(23):2171-2179, 2012
Sekulic 2015	Sekulic A., Migden M.R., Lewis K., i in., Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC, <i>J AM ACAD DERMATOL</i> , 72,6, 2015
Sekulic 2017	Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N., i in., Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study, <i>BMC Cancer</i> ; 17:332, 2017
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Słowińska 2022	Słowińska M, Dudzisz-Śledź M, Sobczuk P i in., 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.</i> 2022 Mar 13.
Stratigos 2021	Stratigos A.J., Sekulic A., Peris K., i in., Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial, <i>Lancet Oncol</i> ; 22: 848–57, 2021
Stratigos 2021_poster	Stratigos A.J., Chen C.-I., Ivanescu C., i in., Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients (pts) with Locally Advanced Basal Cell Carcinoma (laBCC) Treated with Cemiplimab: Analysis of a Phase II, Open-Label Clinical Trial, <i>American Society of Clinical Oncology</i> , 2021
Villani 2022	Villani A, Potestio L, Fabbrocini G i in., New Emerging Treatment Options for Advanced Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. <i>Adv Ther.</i> 2022 Mar;39(3):1164-1178
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10(3): 38–145

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BDA 2021	Nasr, I., et al. "British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021." <i>British Journal of Dermatology</i> 185.5 (2021): 899-920. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.20524 (dostęp: 30.11.2022 r.)
CADTH 2022	The Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, CADTH Reimbursement Recommendation Cemiplimab (Libtayo), March 2022 Volume 2 Issue 3. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0260REC-Libtayo_Final.pdf
CCA 2019	Cancer Council Australia Keratinocyte Cancers Guideline Working Party. "Clinical practice guidelines for keratinocyte cancer." (2019). https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte_carcinoma (dostęp: 30.11.2022 r.)
DeCOG 2019	Lang, Berenice M., et al. "S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma—part 2: treatment, prevention and follow-up." <i>JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft</i> 17.2 (2019): 214-230. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.13755 (dostęp: 30.11.2022 r.)
EDF/EADO/EORTC 2019	Peris, Ketty, et al. "Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus–based interdisciplinary guidelines." <i>European Journal of cancer</i> 118 (2019): 10-34. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804919303624 (dostęp: 30.11.2022 r.)

G-BA 2022 Der Gemeinsame Bundesausschuss, Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Cemiplimab (new therapeutic indication: basal cell carcinoma, locally advanced or metastatic) https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5234/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-706_BAnz.pdf

GEDOC 2020 Vílchez-Márquez F., Borregón-Nofuentes P., Barchino-Ortiz L., i in., Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma in Specialized Dermatology Units: A Clinical Practice Guideline, Actas Dermosifiliogr;111:291; 299, 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219020300834> (data dostępu: 30.11.2022 r.)

HAS 2022 Évaluer les technologies de santé. cemiplimab LIBTAYO 350 mg solution pour à diluer pour perfusion. Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367549/en/libtayo-cemiplimab-cbcla-ou-cbcm

NCCN 2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer 2.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf (data dostępu: 30.11.2022 r.)

NICE 2021 National Institute for Health and Care Excellence, Skin cancer overview, 2021

PTD 2019 Lesiak, Aleksandra, et al. "Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Dermatological Society." Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny 106.2 (2019): 107-126. <https://www.termedia.pl/Basal-cell-carcinoma-Diagnostic-and-therapeutic-recommendations-of-Polish-r-nDermatological-Society,56,36826,0,1.html> (data dostępu: 30.11.2022 r.)

PTOK 2022 Rutkowski, Piotr, et al. "Postępowanie diagnostyczno--terapeutyczne u chorych na raki skóry—zalecenia ekspertów." Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja 8.2 (2022): 125-148. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_21_Raki_skory_20211110.pdf (data dostępu: 30.11.2022 r.)

Ramelyte 2022 Ramelyte, Egle, et al. "Swiss Recommendations for Cutaneous Basal Cell Carcinoma." Dermatology (2022): 1-10. <https://www.karger.com/Article/Abstract/526478> (data dostępu: 30.11.2022 r.)

SITC 2022 Silk, Ann W., et al. "Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of nonmelanoma skin cancer." Journal for immunotherapy of cancer 10.7 (2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9341183/> (data dostępu: 30.11.2022 r.)

Pozostałe publikacje

AWA Erivedge 2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Erivedge (wismodegib) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany rak podstawnokomórkowy skóry lub objawowy rak podstawnokomórkowy skóry z przerzutami odległymi. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351/37/2015. 8 października 2015 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4127-109-2015-zlc>

ChPL Libtayo Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (aktualizacja 8.12.2022) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo#product-information-section>

DeTemple 2022 DeTemple, V.K.; Hassel, J.C.; Sachse, M.M.; Grimmelmann, I.; Leiter, U.; Gebhardt, C.; Eckardt, J.; Pföhler, C.; Angela, Y.; Hübbe, H.; et al. Reinduction of Hedgehog Inhibitors after Checkpoint Inhibition in Advanced Basal Cell Carcinoma: A Series of 12 Patients. Cancers 2022, 14, 5469. <https://doi.org/10.3390/cancers14215469>

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, Warszawa, 2022, Wersja 1.1
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Analiza efektywności klinicznej dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, Warszawa, 2022, Wersja 1.0
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, Warszawa, 2022, Wersja 1.0
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na system ochrony dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, Warszawa, 2022, Wersja 1.0
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna dla leku Libtayo (cemiplimab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry, Warszawa, 2022, Wersja 1.0
- Załącznik 6. Libtayo (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry Aneks do analiz, MAHTA Sp. z o.o.
- Załącznik 7. Libtayo (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry. Odpowiedź na minimalne wymagania 1, Warszawa, 16.11.2022 r.
- Załącznik 8. Libtayo (cemiplimab) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry. Odpowiedź na minimalne wymagania 2, Warszawa, 1.12.2022 r.