

Cemiplimab (Libtayo[®]) w leczeniu raka szyjki macicy

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2,
01-209 Warszawa

5.4	Analiza progowa	66
6	Ograniczenia i dyskusja	68
7	Wyniki końcowe.....	73
8	Podsumowanie i wnioski końcowe.....	76
9	Aneks	79
9.1	Badanie ankietowe	79
	1. Oszacowania populacji docelowej	80
	2. Struktura leczenia w populacji docelowej - stan na dziś	82
	3. Prognoza przejmowania rynku	82
	4. Kolejne linie leczenia - struktura leczenia po progresji	83
■	84
9.3	Populacja ITT.....	87
■	87
■	89
■	92
9.4	Umieralność ogólna	93
■	96
■	97
■	101
■	105
9.6	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	120
9.7	Przegląd systematyczny użyteczności	124
9.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	126
Spis rycin		131
Spis tabel		133
Piśmiennictwo		136

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUC	obszar pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BSA	powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CEM	cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EORTC	Europejska Organizacja Badań i Leczenia Nowotworów (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusza oceny jakości życia Core 30 Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30</i>)
EQ-5D	5-wymiarowy kwestionariusz europejskiej grupy jakości życia EuroQol
EQ-5D-3L	5-wymiarowy, 3-poziomowy kwestionariusz europejskiej grupy jakości życia EuroQol
EQ-5D-5L	5-wymiarowy, 5-poziomowy kwestionariusz europejskiej grupy jakości życia EuroQol
GHS	globalny stan zdrowia (ang. <i>Global Health Status</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplan-Meier
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MMRM	model mieszany wielokrotnych pomiarów efektów (ang. <i>linear mixed effect repeated measures model</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
MZ	Minister Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PartSA	analiza przeżycia podzielonego (ang. <i>partition survival analysis</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PH	proporcjonalne ryzyko (ang. <i>proportional hazard</i>)

PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSM	model przeżycia podzielonego (ang. <i>partition survival model</i>)
Q3W	co 3 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RSA	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing agreement</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TTE	czasu do zdarzenia (ang. <i>time to event</i>)
ToT	czas leczenia (ang. <i>time-on-treatment</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania cemiplimabu w monoterapii (Libtayo®, Medison Pharma; CEM) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z koszykiem terapii, którego skład ustalono w oparciu o badanie ankietowe.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Dla porównania opłacalności stosowania CEM z koszykiem terapii zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania CEM w porównaniu z koszykiem terapii (patrz Analiza kliniczna).

[REDAKTOWANE]

Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) dotyczące interwencji i komparatorów uzyskano na podstawie badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. Przyjęto dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały konserwatywnie wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie ■ ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu raka szyjki macicy, zleceń dotyczących leczenia raka szyjki macicy złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (dotyczących średniego kosztu leków onkologicznych oraz sprzedażowych), Statystyk JGP, Informatora o Umowach NFZ i Obwieszczeń MZ oraz danych Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Libtayo® zawierającego 350 mg cemiplimabu (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka) wynosi 19 656,22

PLN/opak. bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz [REDACTED]

Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Przeprowadzono również analizę progową przy obowiązującym progu.

Wyniki

Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego RSS:

Stosowanie cemiplimabu w porównaniu z koszykiem terapii powoduje **odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego, w tym w pełnym zdrowiu (zarówno przed progresją jak i po progresji)**. Stosowanie cemiplimabu związane jest z okolo [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu do koszyka terapii. Wydłużenie przeżycia (w tym w pełnym zdrowiu) w związku ze stosowaniem cemiplimabu wynika głównie z wydłużenia czasu przeżycia do progresji.

Zastosowanie cemiplimabu zamiast koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia [REDACTED] przy wyższych kosztach stosowania cemiplimabu (o [REDACTED]).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu cemiplimabu zamiast komparatora wynosi [REDACTED], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – [REDACTED]. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są nieznacznie wyższe (tylko o trochę ponad [REDACTED]) od progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych. Z kolei **wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia są znacznie poniżej tej wartości (prawie [REDACTED])**.

Wyniki analizy wrażliwości wspierają wyniki analizy podstawowej przy współczynniku ICER/ICUR o największej wrażliwości na zmianę rozkładu dla OS w ramieniu interwencji i komparatora na uogólniony gamma. W przypadku czterech scenariuszy ICUR wskazuje na opłacalność cemiplimabu. **W przypadku ICER wszystkie wyniki analizę deterministycznej znajdują się poniżej wspomnianego progu.**

Wnioski

Podsumowując, inkrementalny koszt za rok życia skorygowany o jakość w przypadku zastosowania cemiplimabu w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem przekracza nieznacznie obowiązujący próg opłacalności kosztowej w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Jednakże, biorąc pod uwagę, że cemiplimab jest terapią onkologiczną, należy zauważyć, że **inkrementalny koszt za rok życia jest znacznie poniżej wspomnianego progu**. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii w leczeniu raka szyjki macicy **wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) [REDACTED] (a w przypadku lat życia w pełnym zdrowiu [REDACTED])**, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych cemiplimabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii, która wpłynie na wydłużenie przeżycia i poprawę jego jakości w populacji dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, w której obecnie nie jest refundowana żadna nowoczesna opcja lecznicza (chorzy są leczeni chemioterapią standardową). Leczenie cemiplimabem w raku szyjki macicy jest już rekomendowane w najnowszych wytycznych europejskich (ESGO/ESTRO/ESP 2023) i amerykańskich (NCCN 2024), odnoszących się do terapii systemowej zaawansowanego raka szyjki macicy, co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością. Refundacja cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby bardzo wąskiej grupy pacjentów.

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania cemiplimabu w monoterapii (Libtayo®, Medison Pharma; CEM) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z koszykiem terapii, którego skład ustalono w oparciu o badanie ankietowe.

Koszyk terapii jako komparator dla cemiplimabu wybrano biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i opinie ekspertów klinicznych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Zgodnie z wynikami badania ankietowego koszyk terapii stanowiący komparator dla cemiplimabu obejmuje stosowanie topotekanu, irynotekanu, ponownie platyny z paklitakselem, paklitakselu, winorelbiny, gemcytabiny i udział w badaniach klinicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośle pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny
Interwencja (I)	cemiplimab 350 mg co 3 tygodnie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo)
Komparator (C)	koszyk terapii*
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej i NFZ + pacjenta w ramach analizy wrażliwości (tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)
20 lat (dożywotni)	██████████
Parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1 użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1 koszty: <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania EMPOWER-Cervical 1 i dane literaturowe oraz badanie ankietowe
wyniki (O)	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG)

* w warunkach polskich: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych; w badaniu klinicznym dla cemiplimabu chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie kliniczne

Do Analizy klinicznej (patrz osobny dokument) włączono jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie cemiplimabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym, przetrwałym i/lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby po chemioterapii opartej na związkach platyny (tj. w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu) z koszykiem terapii (jednoskładnikowa chemioterapia) wybranych przez badaczy – monoterapia gemcytabiną, pemetreksedem, winorelbiną, topotekaniem lub irynotekaniem (badanie EMPOWER-Cervical 1; Tewari 2022).

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 wykazano istotną korzyść cemiplimabu w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu do koszyka terapii wybranych przez badaczy (patrz Analiza kliniczna).

W oparciu o wyniki badania EMPOWER-Cervical 1 cemiplimab został zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (Libtayo ChPL).

W związku z powyższym w niniejszej analizie zastosowaną techniką analityczną do oceny opłacalności stosowania cemiplimabu, terapii onkologicznej, z wybranym komparatorem we wnioskowanej populacji jest **analiza kosztów-efektywności** i kosztów-użyteczności (ponieważ rak szyjki macicy wpływa zarówno na oczekiwaną długość życia pacjentek, jak i na jakość życia).

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce cemiplimab (Libtayo®) jest finansowany ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 1231.0, Cemiplimab w następujących wskazaniach:

- leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) (program lekowy B.6);
- leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10: C44) (program lekowy B.88);
- leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) (program lekowy B.125) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją w ramach istniejącej grupy limitowej 1231.0, Cemiplimab obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.159 (Leczenie chorych na raka szyjki macicy, ICD-10: C53) o nowe wskazanie refundacyjne: cemiplimab w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do kategorii odpłatności „bezpłatnie”.

W związku z powyższym, cemiplimab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Libtayo® wynosi 17 170,00 PLN. Cena hurtowa brutto (tj. z uwzględnieniem marży hurtowej na poziomie 6% oraz podatku VAT na poziomie 8%) będzie wynosić 19 656,22 PLN (patrz tabela poniżej; dane Wnioskodawcy).

Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena Libtayo®.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
350 mg	17170,00	19656,22	19656,22	19656,22	0	19656,22

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy refundacyjnej (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że świadczeniodawca, nabywający lek

Libtayo® w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, celem realizacji programu lekowego, [REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tab. 3. Uwzględniona w analizie cena Libtayo® - z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4 Metody

W analizie opłacalności stosowania CEM w porównaniu z koszykiem terapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny zastosowano model globalny dostarczony przez Wnioskodawcę. Model został przygotowany w programie Microsoft Excel®.

Model ten w ramach niniejszej analizy został zaadaptowany do warunków lokalnych (polskich). Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności.

4.1 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania CEM z koszykiem terapii zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania CEM w porównaniu z koszykiem terapii (patrz Analiza kliniczna).

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności – ICUR) oraz w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności – ICER), ponieważ rak szyjki macicy wpływa zarówno na oczekiwaną długość życia pacjentek (śmiertelność), jak i na jakość życia.

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowi koszt gemcytabiny (patrz rozdz. 4.5.5.1), praktycznie niestosowanej w Polsce w związku z brakiem jej refundacji w analizowanym wskazaniu. Koszty te są znikome w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. W związku z powyższym

analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

4.3 Horyzont czasowy i stopa dyskontowa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

[Redacted text block]

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności / kosztów-efektywności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

4.4 Struktura modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

4.5 Dane wejściowe do modelu

Populację docelową modelu stanowią pacjentki z nawrotowym, przetrwałym i/lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu terapii opartej na platynie. Jest to zgodne z populacją pacjentek w głównym badaniu cemiplimabu - badaniu klinicznym EMPOWER-Cervical 1 (Tewari 2022).

Badanie EMPOWER-Cervical 1 posłużyło zatem do sparametryzowania modelu w odniesieniu do parametrów skuteczności, bezpieczeństwa oraz użyteczności.

4.5.1 Komparator

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

¹ w badaniu ankietowym zapytano, czy można przyjąć, że struktura koszyka terapii z badania klinicznego przybliży strukturę terapii stosowanych aktualnie w Polsce

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

[REDACTED]

4.5.2 Charakterystyka populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.5.3 Skuteczność

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.3.3 Czas leczenia (ToT)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.3.4 Podsumowanie rozkładów

Podsumowanie przyjętych rozkładów w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 14. Podsumowanie przyjętych rozkładów w analizie.

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

[REDACTED]

4.5.4 Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.5 Koszty

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.² Bezpośrednie koszty medyczne uwzględnione w modelu obejmowały:

- koszty nabycia leków
- koszty podania leków,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty monitorowania,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDACTED] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka szyjki macicy, zlecenia dotyczące leczenia raka szyjki macicy złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (dotyczące średniego kosztu leków onkologicznych oraz sprzedażowe), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy.

² Konserwatywnie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (Libtayo ChPL) i badanie kliniczne EMPOWER-Cervical 1 (Tewari 2022) oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG 2015).

Wszystkie koszty są podawane w PLN i są aktualne na maj 2024 r.

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

W tabelach podano wartości zaokrąglone.

4.5.5.1 Koszty nabycia

Cemiplimab

Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (Libtayo ChPL). Koszt na cykl, zgodnie z kosztami leku podanymi w rozdz. 0, wynosi zatem 19 656,22 PLN w przypadku analizy bez RSS i ██████ w przypadku analizy z RSS.

Tab. 16. Koszty nabycia cemiplimabu.*

Analiza	Koszt na cykl**, PLN	Źródło***
z RSS	██████	Dane Wnioskodawcy
bez RSS	19 656,22	Obwieszczenie MZ

* takie z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta; ** 21-dniowy, koszt za 350 mg podawanych w cyklu; *** patrz rozdz. 0.

Koszyk terapii

Dawkowanie leków stosowanych w Polsce, które wchodziły w skład ramienia kontrolnego w badaniu EMPOWER-Cervical 1 przyjęto w oparciu o publikację z badania (Tewari 2022). W przypadku paklitakselu stosowanego z platyną przyjęto stosowanie cisplatyny (ponieważ dawka karboplatyny nie jest stała) z paklitakselem w dawkach jak w wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG 2015) - założenie upraszczające.

Tab. 17. Dawkowanie chemioterapii.*

Lek (schemat)	Dawka	Jednostka	Długość cyklu	Dni podania	Źródło
pemetreksed	500	mg/m ²	21	1 (1.)	EMPOWER-Cervical 1 (Tewari 2022)
gemcytabina	1000	mg/m ²	21	2 (1. i 8.)	
topotekan	1	mg/m ²	21	5 (1.-5.)	
irinotekan	100	mg/m ²	42	4 (1., 8., 15. i 22)	

Lek (schemat)	Dawka	Jednostka	Długość cyklu	Dni podania	Źródło	
winorelbina	30	mg/m ²	21	2 (1. i 8.)		
platyna z paklitaksel paklitakselem	paklitaksel	135	mg/m ²	21	1 (1.)	PTG 2015
	cisplatyna**	50,00	mg/m ²	21	1 (2.***)	
paklitaksel	135	mg/m ²	21	1 (1.)	założono jak dla skojarzenia z platyną	

* wszystkie schematy podawane dożylnie; długość leczenia wg krzywej ToT z badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1; ** wg PTG 2015 możliwe jest zastąpienie cisplatyny karboplatiną, ale brak jest danych do ustalenia średniej dawki karboplatyny; *** przy dawce paklitakselu 135 mg/m² podawany jest on 24 h a cisplatyna podawana jest kolejnego dnia (zgodnie z wcześniejszą wersją programu leczenia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy - patrz załącznik b.116 do Obwieszczenia MZ z maja 2021 r.).

Koszty nabycia leków przyjęto w oparciu o Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. (Komunikaty DGL). W komunikacie tym brak jest kosztu średniego dla topotekanu, w związku z czym koszt tego leku przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ (refundowane są 2 preparaty - jako koszt mg do analizy przyjęta zatem średnią ważoną sprzedażą w 2024 r. wg Raportu refundacyjnego za styczeń-luty 2024 (Komunikaty DGL sprzedaż). W związku z możliwymi niewielkimi wahaniami cen (patrz Komunikaty DGL) w ramach analizy wrażliwości koszty te odchyłono o ±10% (założenie arbitralne) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki³.

Tab. 18. Koszty jednostkowe nabycia leków wchodzących w skład koszyka terapii.

Lek	Koszt za mg - perspektywa NFZ/ NFZ+pacjenta, PLN	Źródło
pemetreksed	0,00/0,42 (SA 0,38-0,46)	średni koszt wg Komunikatów DGL
gemcytabina	0,00/0,05 (SA 0,04-0,05)	średni koszt wg Komunikatów DGL
topotekan	74,41 (SA 66,97-81,85)	Obwieszczenie MZ + Komunikaty DGL sprzedaż (średnia ważona)
irinotekan	0,23 (SA 0,21-0,26)	średni koszt wg Komunikatów DGL
winorelbina	2,03 (SA 1,83-2,23)	średni koszt wg Komunikatów DGL
paklitaksel	0,35 (SA 0,32-0,39)	średni koszt wg Komunikatów DGL

³ Odchylenie kosztów jednostkowych poszczególnych chemioterapii wpływa również na koszty leczenia kolejnych linii.

Lek	Koszt za mg - perspektywa NFZ/ NFZ+pacjenta, PLN	Źródło
cisplatyna	0,49 (SA 0,44-0,54)	średni koszt wg Komunikatów DGL

4.5.5.2 Koszty podania

Wyceny punktowe podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania w ramach programów lekowych), a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii - w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania chemioterapii; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Cemiplimab jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut. Zgodnie z ChPL będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub przychodni - pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów (Libtayo ChPL). W analizie podstawowej przyjęto średnią z podań w szpitalu i ambulatorium – hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu i przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wg Zarządzenia Prezesa NFZ nr 7/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).

W przypadku koszyka terapii (leki podawane iv) w przypadku podawania leków kilka dni pod rząd przyjęto wycenę punktową hospitalizacji onkologicznej u dorosłych (odmienna dla pierwszych 3 dni i dla kolejnych) a dla pozostałych leków możliwość podania w szpitalu (wycena hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków) lub ambulatorium (wycena kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii)⁴ analogicznie jak w przypadku CEM, tj. średnią z tych wycen w analizie podstawowej.

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu).

Tab. 19. Koszty podania leków.

Lek	Koszt, PLN/ podanie*	Komentarz
CEM - analiza podstawowa	487,80 (297,44 x 1,64)	średnia arytmetyczna wyceny punktowej przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu oraz hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)
paklitaksel cisplatyna, topotekan (pierwsze 3 dni)	± 913,48 (557 x 1,64)	wycena punktowa hospitalizacji onkologicznej u dorosłych wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL jak dla dni 1.-3. (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)
topotekan (dni 4. i 5.)	822,16 (501,32 x 1,64)	wycena punktowa hospitalizacji onkologicznej u dorosłych wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL jak dla dni 4. i 5. (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)

⁴ Ponieważ leki te podawane są w ciągu 10-90 min zgodnie z odpowiednimi ChPL.

Lek	Koszt, PLN/podanie*	Komentarz
CHT pozostałe terapie - analiza podstawowa	576,46 (351,50 x 1,64)	średnia arytmetyczna wyceny punktowej przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu oraz hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)
Analiza wrażliwości - podanie w szpitalu		
CEM	798,22 (486,72 x 1,64)	wycena punktowa hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)
CHT (poza paklitakselem ± cisplatyną i topotekanem)	639,60 (390,00 x 1,64)	wycena punktowa hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)
Analiza wrażliwości - podanie w ambulatorium		
CEM	177,38 (108,16 x 1,64)	wycena punktowa przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu wg Zarządzenia nr 7/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)
CHT (poza paklitakselem ± cisplatyną i topotekanem)	513,31 (313,00 x 1,64)	wycena punktowa kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ)

* tj. za 1 dzień podania.

4.5.5.3 Koszty kolejnych linii leczenia

Koszt kolejnych linii leczenia naliczany jest jednorazowo w momencie progresji.

Skład kolejnych linii leczenia po CEM i koszyku terapii w Polsce ustalono w oparciu o badanie ankietowe (patrz rozdz. 9.1). Badanie ankietowe zostało przeprowadzone [REDAKTOWANE] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentek chorych na raka szyjki macicy (afiliacje ekspertów zebrano w osobnym dokumencie). Ankietowani podali różne odsetki terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia po CEM i po koszyku terapii odsetki te ([REDAKTOWANE]) przyjęto w analizie podstawowej (patrz tabela poniżej). Jednocześnie wszyscy ankietowani odpowiedzieli, że można przyjąć, że odsetki te są zbliżone w obu ramionach, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości przyjęto takie same odsetki dla obu ramion (średnią z tych dwóch ramion).

W przypadku leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia dawkowanie oraz koszty jednostkowe (nabycia i podania) przyjęto jak dla leków w koszyku terapii (ramieniu komparatora, patrz Tab. 17 w rozdz. 4.5.5.1 oraz rozdz. 4.5.5.2) a [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Koszty BSC i leków podawanych w ramach badań klinicznych pominięto, zakładając, że nie generują dodatkowych kosztów dla płatnika publicznego (w przypadku BSC wizyty w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej a ewentualne koszty zakupu leków założono konserwatywnie, że są pomijalne).

Tab. 20. Struktura kolejnych linii leczenia.*

Lek (schemat)	Udział (badanie ankietowe)**			██████████ ██████████
	CEM	Koszyk terapii	CEM/ koszyk terapii - SA^^	
topotekan	████	████	████	████
gemcytabina	████	████	████	████
platyna z paklitakselem	████	████	████	██████████

* dawki i koszty jednostkowe nabycia oraz podania przyjęto jak dla tych samych terapii w ramieniu komparatora przed progresją; ** ██████████

██████████ ^ paklitaksel/ cisplatyna; ^^ w SA przyjęto średnią z obu ramion, tj. założono taką samą strukturę leczenia po progresji (patrz opis nad tabelą).

Całkowity koszt kolejnych linii leczenia oszacowano na 13 848,57 PLN w ramieniu CEM oraz 6 979,77 PLN w ramieniu koszyka terapii - patrz tabela poniżej.

W związku z niewielkimi wahaniami cen (patrz Komunikaty DGL) w ramach analizy wrażliwości koszty jednostkowe poszczególnych chemioterapii odchyłono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne; patrz rozdz. 4.5.5.1) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki - dotyczy to zarówno komparatora (koszyka terapii) jak i leczenia po progresji (w ramieniu CEM i komparatora).

Tab. 21. Koszty kolejnych linii leczenia - perspektywa NFZ/ perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Ramię	CEM	Koszyk terapii
Koszt kolejnych linii leczenia - BC (SA*)	13 848,57/ 13 923,33	6 979,77/ 7 063,87
Analiza wrażliwości		
- taka sama struktura kolejnych linii w obu ramionach	10 414,17/ 10 493,60	10 414,17/ 10 493,60
- koszty jednostkowe zmniejszone o 10%*	13 689,14/ 13 756,42	6 901,86/ 6 977,55
- koszty jednostkowe zwiększone o 10%*	14 007,99/ 14 090,23	7 057,68/ 7 150,19
- koszty podania CHT** w szpitalu***	13 907,14/ 13 981,90	7 045,66/ 7 129,76
- koszty podania CHT** w ambulatorium***	13 790,00/ 13 864,76	6 913,88/ 6 997,98

* patrz rozdz. 4.5.5.1; ** poza CHT podawaną kilka dni pod rząd; *** patrz rozdz. 4.5.5.2.

4.5.5.4 Koszty monitorowania

Wyceny punktowe monitorowania w programie lekowym (tj. dla CEM) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 49/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania w ramach programów lekowych), a pozostałych leków wchodzących w skład koszyka terapii - w oparciu o Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczącego rozliczania chemioterapii; Zarządzenia Prezesa NFZ).

Dla monitorowania w programie lekowym przyjęto wycenę punktową świadczenia: „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka szyjki macicy - 2 i kolejny rok terapii” (ponieważ w przypadku CEM nie będą wykonywane w pierwszym roku dodatkowe badania, takie jak test ekspresji PD-L1, jak to jest w przypadku obecnie refundowanego w ramach programu lekowego pembrolizumabu; ponadto w ramach analizy wrażliwości przyjęto koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka szyjki macicy - 1 rok terapii”).

W przypadku monitorowania chemioterapii w ramach koszyka terapii przyjęto wycenę punktową okresowej oceny skuteczności chemioterapii. Zgodnie z zapisem w Zarządzeniu świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” wykonywane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W analizie podstawowej przyjęto jej wykonywanie raz na 2 miesiące, a w analizie wrażliwości raz na miesiąc i raz na 3 miesiące.

Dla okresu poza leczeniem przed progresją oraz leczenia BSC po progresji przyjęto wycenę punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu (W11) wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ - założono arbitralnie 1 wizytę na miesiąc.

W przypadku stosowania leków w kolejnych liniach leczenia w ramach prowadzonych badań klinicznych przyjęto brak kosztu monitorowania dla NFZ/NFZ+pacjenta.

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu).

Tab. 22. Jednostkowe koszty monitorowania.

Kategoria	Koszt jednostkowy, PLN*	Komentarz	Koszt tygodniowy, PLN
Monitorowanie w ramach programu lekowego (CEM)	5246,36 PLN/rok (3199,00 pkt x 1,64 PLN/pkt) [SA 6 441,92 PLN/rok (3928,00 pkt x 1,64 PLN/pkt)]	Zarządzenia Prezesa NFZ (Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka szyjki macicy - 2 i kolejny rok terapii wg Zarządzenia nr 49/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	100,55 (SA 123,46)
Monitorowanie chemioterapii (przed progresją i po progresji)	443,46 PLN (270,40 pkt x 1,64 PLN/pkt)	Zarządzenia Prezesa NFZ (okresowa ocena skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL) i Umowy NFZ (wycena punktu)	50,99 (SA 34,00 i 101,99)
Monitorowanie onkologiczne poza leczeniem (chorzy, którzy	74,27 PLN (44,00 pkt x 1,69 PLN/pkt***)	Zarządzenia Prezesa NFZ (W11 - wizyta specjalistyczna 1-go typu wg Zarządzenia nr	17,08

Kategoria	Koszt jednostkowy, PLN*	Komentarz	Koszt tygodniowy, PLN
przerwali leczenie interwencją lub komparatorem progresją, BSC)		57/2023/DSOZ) i Umowy NFZ (wycena punktu); założono raz na miesiąc	
Monitorowanie w ramach prowadzonych badań klinicznych	0	ani NFZ, ani pacjent nie ponoszą kosztów w tym przypadku	0

* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - koszty w całości ponoszone są przez NFZ; ** założono okresową ocenę skuteczności chemioterapii raz na miesiąc w pierwszym roku a następnie raz na 3 mies.; założono 1 wizytę W11 w miesiącu; *** świadczenia w zakresie onkologii.

W związku z różnym typem terapii wchodzących w skład kolejnych linii leczenia oszacowano średni koszt monitorowania dla kolejnych linii leczenia z uwzględnieniem udziału chemioterapii, BSC i badań klinicznych (patrz rozdz. 4.5.5.3).

Tab. 23. Koszty monitorowania po progresji.*

Kategoria	Po CEM, PLN	Po koszyku terapii, PLN.	Koszt tygodniowy, PLN
Koszt monitorowania na tydzień	32,06 (SA 24,41 i 55,99)	25,06 (SA 20,88 i 37,60)	średnia w oparciu o Tab. 20 i Tab. 22

* takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta; okresowa ocena skuteczności chemioterapii co 2 mies. w BC (SA co 3 mies. - co 1 mies.; patrz opis nad poprzednią tabelą).

Koszty opieki końca życia (tj. ostatniego miesiąca życia) naliczany jest w modelu jako koszt jednorazowy w momencie zgonu chorego. Oszacowano go analogicznie jak w zleceniu nr 140/2023 dla pembrolizumabu (AOTMiT BIP), tj. z uwzględnieniem domowej opieki hospicyjnej oraz opieki stacjonarnej w oparciu o sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 roku (Hospicjum 2020). Dane na temat częstości i długości tych świadczeń pochodzą ze wspomnianego sprawozdania. Wyceny punktowe tych świadczeń przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 45/2023/DSOZ (Zarządzenia Prezesa NFZ). Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu). W ramach analizy wrażliwości pominięto te koszty.

Tab. 24. Koszt opieki końca życia.

Kategoria	Liczba osobodni w 2020	Średnia liczba osobodni na pacjenta*	Koszt jednostkowy**, PLN	Średni koszt dla jednego pacjenta, PLN	Udział świadczeń, %*
Domowa opieka hospicyjna	59 567	73	617,64	7 369,50	89%
Opieka stacjonarna	7 455	29	100,95	17 911,48	11%
Średni koszt opieki końca życia				8 542,10*** (0 w SA)	

* na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020); udział świadczeń obliczony w oparciu o liczbę osobodni domowej opieki hospicyjnej i opieki stacjonarnej wg wspomnianego sprawozdania (Hospicjum 2020); ** wycena punktowa (z uwzględnieniem taryf, wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ; (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ); *** średnia ważona udziałem świadczeń; taki sam z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta.

4.5.5.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w modelu naliczane są jako koszt jednorazowy w pierwszym cyklu.

Do zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 4.5.4) przypisano średnie wartości hospitalizacji z 2022 r. (Statystyki JGP; ważone liczbą hospitalizacji w 2022 r. wg Statystyk JGP) z uwzględnieniem współczynnika inflacji (CPI Zdrowie) - patrz tabela poniżej.

Całkowite koszty zdarzeń niepożądanych oszacowane dla każdego komparatora jako średnia ważona odsetków TEAE i ich kosztów jednostkowych. W ramach analizy wrażliwości pominięto te koszty.

Tab. 25. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.*

Zdarzenie niepożądane*	Koszt zdarzenia**, PLN	Źródło
Niedokrwistość	9 433,91	Średnia ważona*** z grup S05, S06 i S07, tj. jak w CUA Keytruda
Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym	7 200,40	Średnia ważona*** z grup G17 i G18 - założenie
Neutropenia	9 157,12	Średnia ważona*** z grup S05, S06 i S07, tj. jak w CUA Keytruda
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,00	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji, tj. jak w CUA Keytruda
Koszty całkowite	CEM: 2 754,20 PLN (0 w SA)/ CHT 4 775,74 PLN (0 w SA)	Powyższe koszty jednostkowe poszczególnych ZN przemnożone przez częstość ich występowania (patrz rozdz. 4.5.4)

* Uwzględniono ZN występujące z co najmniej 5% częstością w którymkolwiek ramieniu badania; ** takie z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta; *** Średnia wartość hospitalizacji (zł) w 2022 (Statystyki JGP) ważona liczbą hospitalizacji (w 2022 r. wg Statystyk JGP) przemnożone przez współczynnik inflacji 8,4% (CPI Zdrowie).

4.5.6 Użyteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁵ W publikacji tej określono użyteczność stanów zdrowia w przypadku przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy poprzez bezpośrednie wywiady ze 100 osobami dorosłymi z francuskiej populacji ogólnej, stosując metodę handlowania czasem (ang. *time trade off*, TTO); zdefiniowano i wyceniono trzy podstawowe hipotetyczne stany zdrowia (przeżycie wolne od progresji, progresja z chemioterapią i progresja z leczeniem paliatywnym) oraz pięć podstanów związanych z AE (Chevalier 2016).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4.7 Walidacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.8 Analizy wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 4.8.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 4.8.2).

4.8.1 Deterministyczne analizy wrażliwości (DSA)

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 31 Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	brak dyskontowania	4.3
SA 2	horyzont czasowy	[redacted]	[redacted]	4.3
SA 3		[redacted]	[redacted]	4.3
SA 4	data odcięcia danych (dotyczy OS)	[redacted]	[redacted]	9.2
SA 5	rozkład OS	[redacted]	[redacted]	4.5.3.1
SA 6	rozkład PFS	[redacted]	[redacted]	4.5.3.2

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis wartości w rozdziale i
SA 7	rozkład ToT			4.5.3.3
SA 8	użyteczności stanów zdrowia			4.5.6
SA 9				
SA 10				
SA 11	utrata użyteczności z powodu ZN w ramieniu komparatora			4.5.6
SA 12	koszty nabycia CHT (dotyczy ramienia komparatora oraz leczenia kolejnych linii)	zgodnie z dostępnymi danymi sprzedażowymi	zmniejszenie o 10% w związku z możliwymi niewielkimi wahaniami cen (założenie arbitralne)	4.5.5.1
SA 13			zwiększenie o 10% w związku z możliwymi niewielkimi wahaniami cen (założenie arbitralne)	
SA 14	koszty podania - CEM i CHT (poza CHT podawaną kilka dni pod rząd; dotyczy koszyka terapii oraz CHT w kolejnych liniach leczenia)	średnia arytmetyczna kosztu podania w szpitalu i w ambulatorium	podanie w szpitalu	4.5.5.2
SA 15			podanie w ambulatorium	
SA 16	koszty kolejnych linii leczenia	struktura (odsetki) inne w ramieniu CEM i koszyka terapii	uśredniona (taka sama) struktura (odsetki) w ramieniu CEM i koszyka terapii	4.5.5.3
SA 17	koszty monitorowania - CEM	jak dla świadczenia: „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka szyjki macicy - 2 i kolejny rok terapii” (ponieważ w przypadku CEM nie będą wykonywane w pierwszym roku dodatkowe badania jak w przypadku PEM)	jak dla świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka szyjki macicy - 1 rok terapii” (alternatywna wartość)	4.5.5.2

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 18	koszty monitorowania - CHT (dotyczy też CHT w kolejnych liniach leczenia)	co 2 mies. (tj. średnia z 1-3 mies.)	co 1 mies. (skrajna wartość podana w Zarządzeniu Prezesa NFZ)	4.5.5.2
SA 19			co 3 mies. (skrajna wartość podana w Zarządzeniu Prezesa NFZ)	
SA 20	koszty opieki terminalnej	uwzględnione	pominięte	4.5.5.2
SA 21	koszty leczenia ZN	uwzględnione	pominięte	4.5.5.5
SA 22	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	4.2, 4.5.5.1

4.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W celu uwzględnienia zmienności efektów z powodu niepewności parametrów przeprowadzono analizy probabilistyczne. PSA przeprowadzono dla 1000 replikacji, w których oszacowania parametrów były wielokrotnie próbkowane z rozkładów prawdopodobieństwa w celu określenia empirycznego rozkładu dla kosztów, LYG i QALY. Dane wejściowe z niepewnością parametrów były zmieniane jednocześnie oraz niezależnie od siebie.

Rozkłady beta wybrano dla użyteczności i wartości procentowych ze względu na granice rozkładu (tj. od 0 do 1 i od 0% do 100%). Błędy standardowe wykorzystano jako źródło zmienności do obliczenia parametrów alfa i beta rozkładu. Rozkład gamma wybrano dla kosztów. Rozkłady parametryczne zróżnicowano przy użyciu średnich i macierzy wariancji-kowariancji parametrów z zastosowaniem metody dekompozycji Choleskiego (Briggs 2006), aby uwzględnić korelację między parametrami. Do pozostałych parametrów wybrano rozkład normalny.

Ponieważ horyzont czasowy i stopy dyskontowe nie podlegają niepewności parametrów, zostały one wyłączone z PSA.

PSA umożliwia generowanie krzywych akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness acceptability curves*, CEAC), które pokazują odsetek symulacji, dla których lek został uznany za opłacalny w zakresie progów zysku dla wybranego efektu zdrowotnego (LYG lub QALY). Wygenerowano również wykresy rozrzutu (ang. *scatterplot*), w których inkrementalne przyrosty efektów zdrowotnych zostały przedstawione na wykresie względem inkrementalnych kosztów cemiplimabu w porównaniu z koszykiem terapii na płaszczyźnie kosztów-efektywności.

Tab. 32. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Wartość	Rozkład
Użyteczności i wartości procentowe	różne wartości (patrz rozdz. 4.5)	beta
Koszty	różne wartości (patrz rozdz. 4.5.5)	gamma
Rozkłady parametryczne	różne wartości (patrz rozdz. 9.3)	Dekompozycja Choleskiego
Pozostałe parametry	różne wartości (patrz rozdz. 4.5)	normalny

5 Wyniki analizy

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania cemiplimabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z koszykiem terapii.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz dodatkowo dla analizy podstawowej w postaci kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu cemiplimabu vs komparator.

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy NFZ.

5.1 Analiza podstawowa

Leczenie cemiplimabem w monoterapii pozwala na osiągnięcie [REDAKTOWANE], podczas gdy leczenie koszykiem terapii związane jest z długością życia odpowiadającą [REDAKTOWANE]. Podsumowując, stosowanie cemiplimabu w porównaniu z komparatorem związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, wynikającymi głównie z wydłużenia czasu przeżycia do progresji. Stosowanie cemiplimabu powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego, w tym w pełnym zdrowiu. Stosowanie cemiplimabu związane jest z prawie [REDAKTOWANE] dłuższym czasem życia oraz [REDAKTOWANE] dłuższym przeżyciem w pełnym zdrowiu w porównaniu do komparatora.

Tab. 33. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	CEM	Komparator	CEM vs komparator
LYG - PFS w trakcie leczenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
LYG - PFS w czasie bez leczenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
LYG - PPS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zyskane lata życia (LYG) łącznie, lata	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY - PFS w trakcie leczenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY - PFS w czasie bez leczenia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY - PPS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) łącznie, lata	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Analiza z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Zastosowanie cemiplimabu zamiast koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania cemiplimabu [REDACTED]

Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są nieznacznie (tylko o trochę ponad [REDACTED]) wyższe od progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych. Z kolei **wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia są znacznie poniżej tej wartości (prawie [REDACTED])**. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii zamiast koszyka terapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu [REDACTED] (a w przypadku lat życia w pełnym zdrowiu [REDACTED]), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 34. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	CEM	Komparator	CEM vs komparator
Koszty nabycia leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 35. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Parametr	CEM vs komparator
Koszty inkrementalne, PLN	[REDACTED]
Różnica LYG	[REDACTED]
Różnica QALY	[REDACTED]
ICER, PLN/LYG	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]

Analiza bez RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Zastosowanie cemiplimabu zamiast koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania cemiplimabu (o [REDACTED]).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu cemiplimabu zamiast komparatora wynosi 310 841 PLN, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – 383 964 PLN.

Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (a także dodatkowego roku życia) są wyższe od progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii zamiast koszyka terapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) [REDACTED] (a w przypadku lat życia w pełnym zdrowiu [REDACTED]), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 36. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	CEM	Komparator	CEM vs komparator
Koszty nabycia leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 37. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Parametr	CEM vs komparator
Koszty inkrementalne, PLN	[REDACTED]
Różnica LYG	[REDACTED]
Różnica QALY	[REDACTED]
ICER, PLN/LYG	310 841
ICUR, PLN/QALY	383 964

5.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 4.8.1.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy z RSS i bez RSS (patrz tabele poniżej) wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-żyteczności / kosztów-efektywności:

- dla analizy z RSS w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED];
- dla analizy bez RSS w zakresie od 270 881 PLN/QALY do 465 435 PLN/QALY / od 203 694 PLN/ LYG do 322 672 PLN/LYG.

Największy wpływ na wyniki analizy miała [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu do analizy podstawowej.

[REDACTED] i o 25%/30% w przypadku analizy bez RSS)

W przypadku ICUR umiarkowany (>10% i <20%) wpływ na wyniki analizy miała [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]).

Mały (5-10%) wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (SA 1; wzrost ICUR/ICER o 8%/9% w przypadku analizy z RSS i o 9%/10% w przypadku analizy bez RSS).

Pozostałe scenariusze miały (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) niewielki (1-5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Wyniki (ICUR) wszystkich scenariuszy, poza 4 w przypadku analizy z RSS, są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Scenariusze wskazujące na opłacalność terapii cemiplimabem w przypadku analizy z RSS to:

- SA 1 - przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- SA 4 - [REDACTED] [REDACTED]
- SA 5 - [REDACTED] [REDACTED]
- SA 16 - uśrednienie struktury kolejnych linii leczenia po CEM i koszyku terapii.

W przypadku ICER wszystkie wyniki analizę deterministycznej znajdują się poniżej wspomnianego progu.

Tab. 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Cemiplimab			Komparator			Cemiplimab vs komparator					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC												
SA 1												
SA 2												
SA 3												
SA 4												
SA 5												
SA 6												
SA 7												
SA 8												
SA 9												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												
SA 20												
SA 21												
SA 22												

Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Cemiplimab			Komparator			Cemiplimab vs komparator					
	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC											383 964	310 841
SA 1											349 788	281 282
SA 2											383 981	310 760
SA 3											391 603	316 432
SA 4											287 425	218 935
SA 5											270 881	203 694
SA 6											430 670	320 009
SA 7											398 579	322 672
SA 8											364 842	310 841
SA 9											465 435	310 841
SA 10											380 034	310 841
SA 11											385 017	310 841
SA 12											384 126	310 971
SA 13											383 803	310 710
SA 14											389 478	315 304
SA 15											378 451	306 377
SA 16											368 507	298 327
SA 17											385 280	311 906
SA 18											383 117	310 154
SA 19											384 247	311 069
SA 20											384 508	311 281
SA 21											388 482	314 498
SA 22											383 879	310 771

5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Analiza z RSS

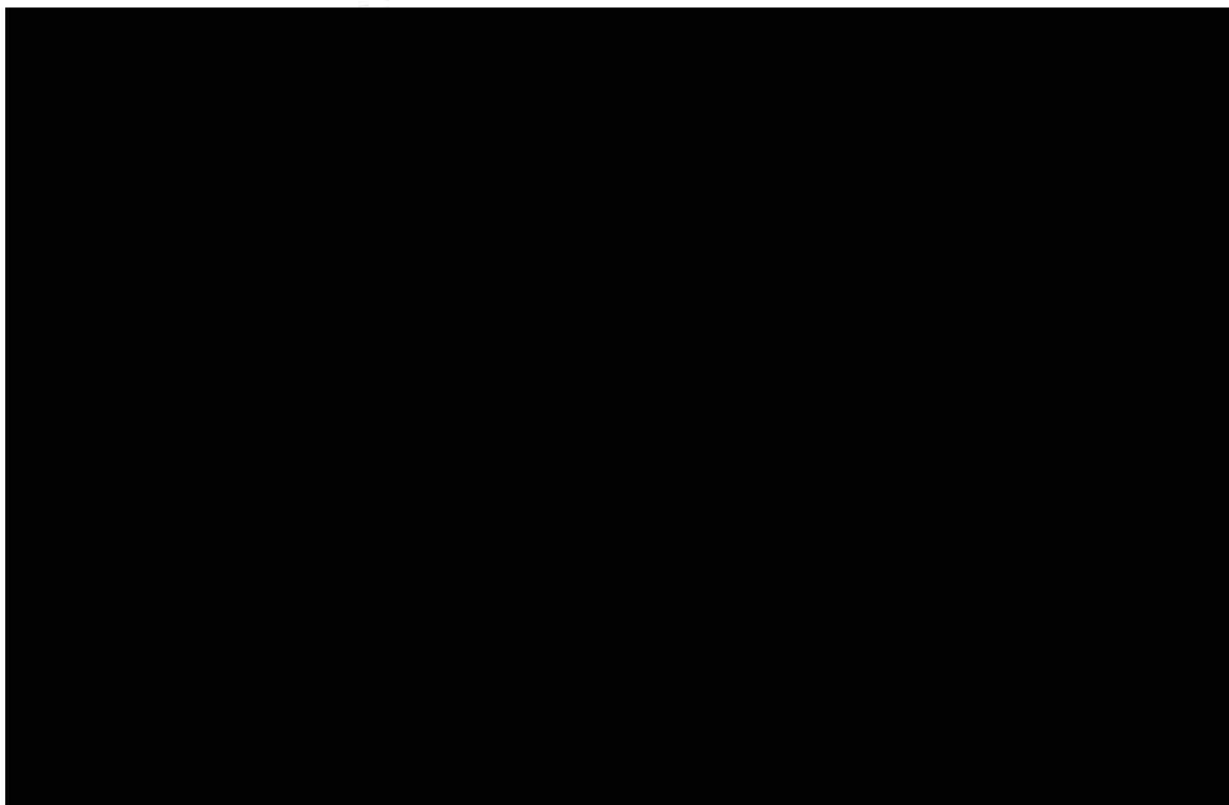
Cemiplimab związany jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od koszyka terapii – patrz wykres typu *scatter plot* poniżej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu cemiplimabu vs komparator wyniosła ██████████, natomiast średnia różnica QALY wyniosła ██████████. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł ██████████ a **średni inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności** ██████████ – patrz tabela poniżej.

Inkrementalny koszt za rok życia skorygowany o jakość w przypadku zastosowania cemiplimabu w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem przekracza nieznacznie obowiązujący próg opłacalności kosztowej w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Jednakże, biorąc pod uwagę, że cemiplimab jest terapią onkologiczną, należy zauważyć, że **inkrementalny koszt za rok życia jest znacznie poniżej wspomnianego progu**. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii w leczeniu raka szyjki macicy wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

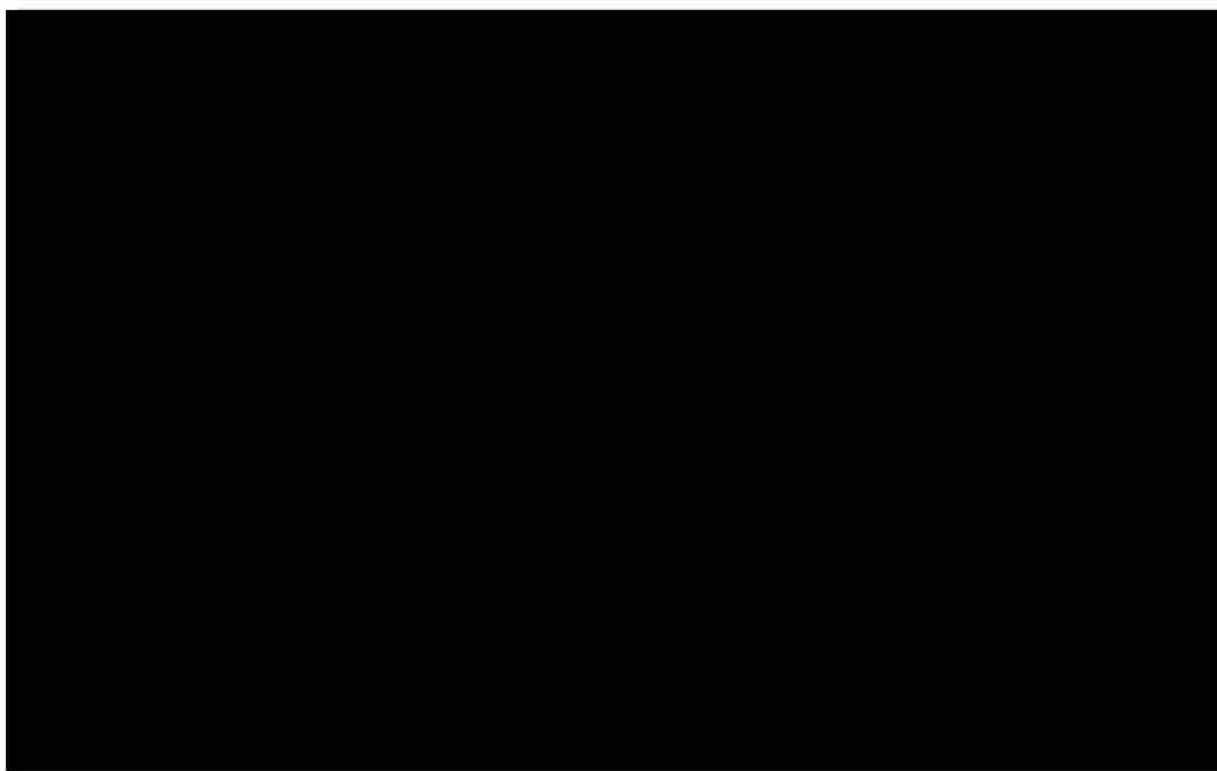
Tab. 40. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Cemiplimab	Komparator	CEM vs komparator
Średnie koszty całkowite, PLN - średnia (2,5 percentyl - 97,5 percentyl)	██████████	██████████	██████████
Średnie LYG, lata - średnia (2,5 percentyl - 97,5 percentyl)	██████████	██████████	██████████
Średnie QALY, lata - średnia (2,5 percentyl - 97,5 percentyl)	██████████	██████████	██████████
ICER, PLN/QALY - średnia			██████████
ICUR, PLN/QALY - średnia			██████████

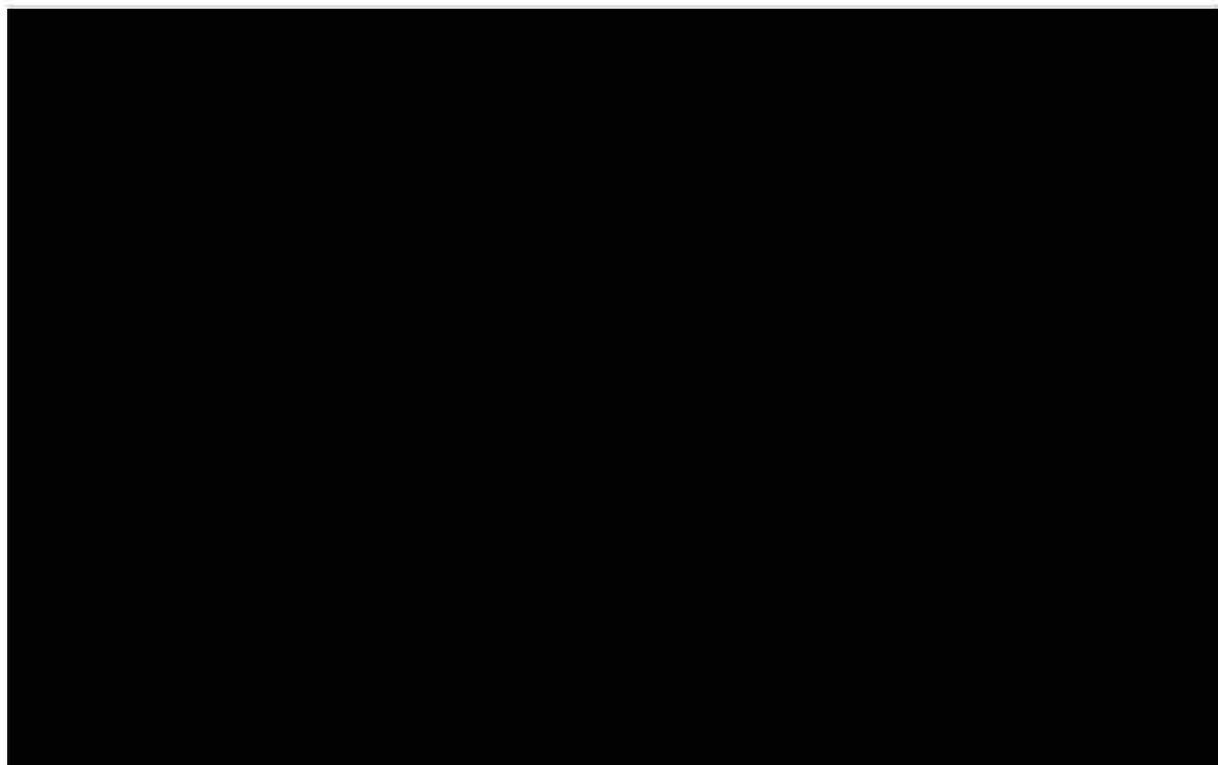
Rys. 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza z uwzględnieniem RSS.



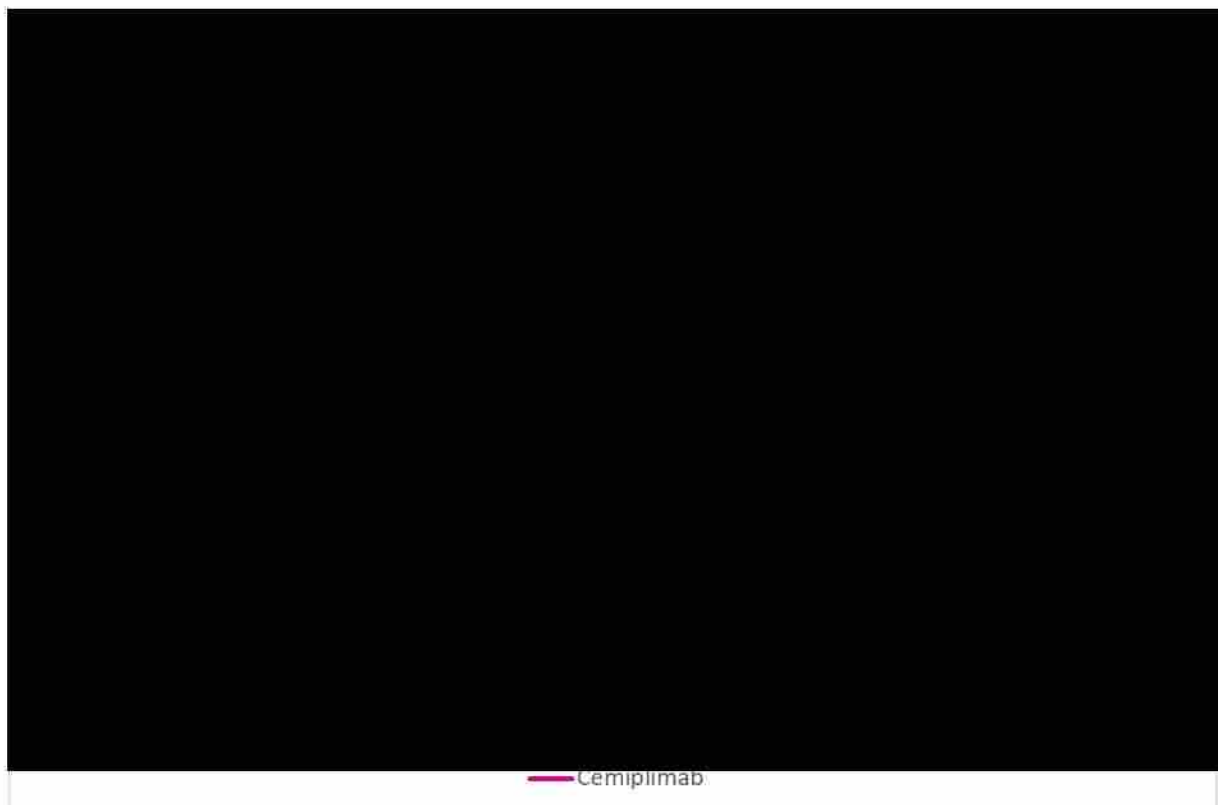
Rys. 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICER, PLN/LYG. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Rys. 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICUR. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Rys. 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICER*. Analiza z uwzględnieniem RSS.



* przy założonym progu jak dla ICUR.

Analiza bez RSS

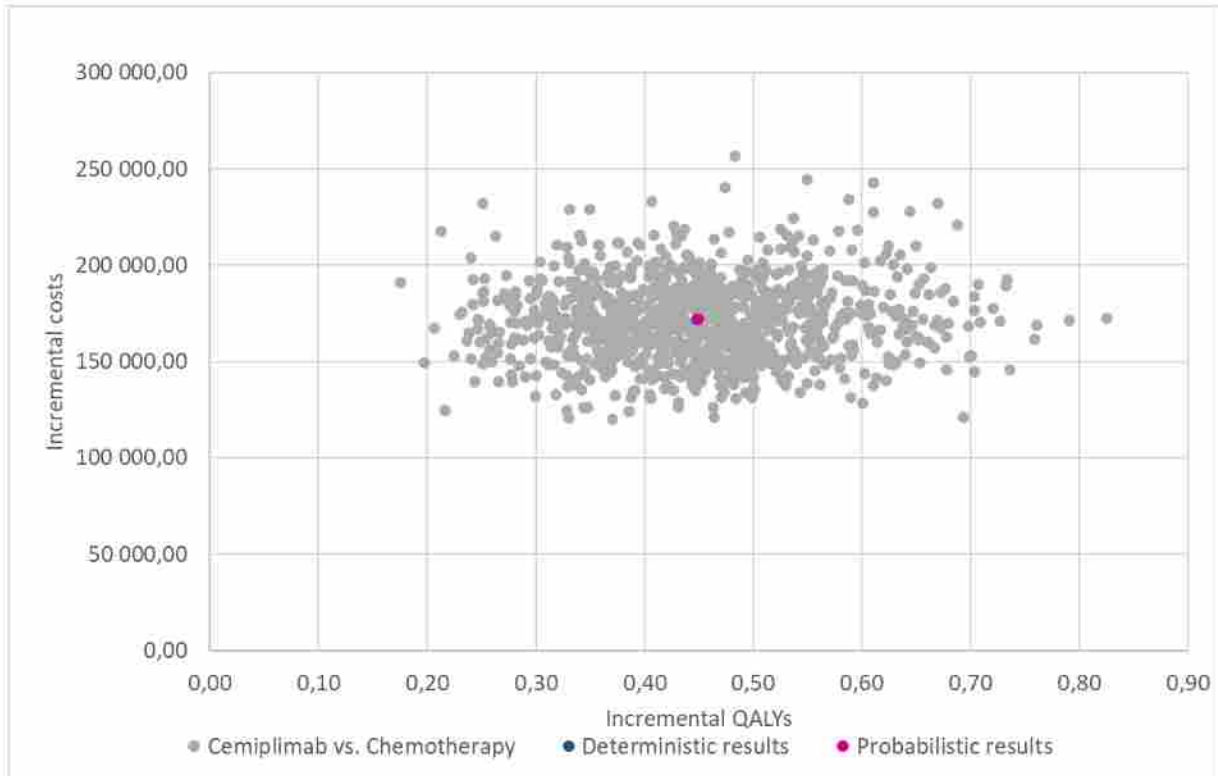
Cemiplimab związany jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od koszyka terapii – patrz wykres typu *scatter plot* poniżej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnym horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu cemiplimabu vs komparator wyniosła 171 786 PLN, natomiast średnia różnica QALY wyniosła [REDACTED]. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 382 542 PLN/QALY a średni inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności 308 125 PLN/LYG – patrz tabela poniżej.

Terapia cemiplimabem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 190 380 PLN/QALY) – patrz krzywa opłacalności poniżej. Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii w leczeniu raka szyjki macicy wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

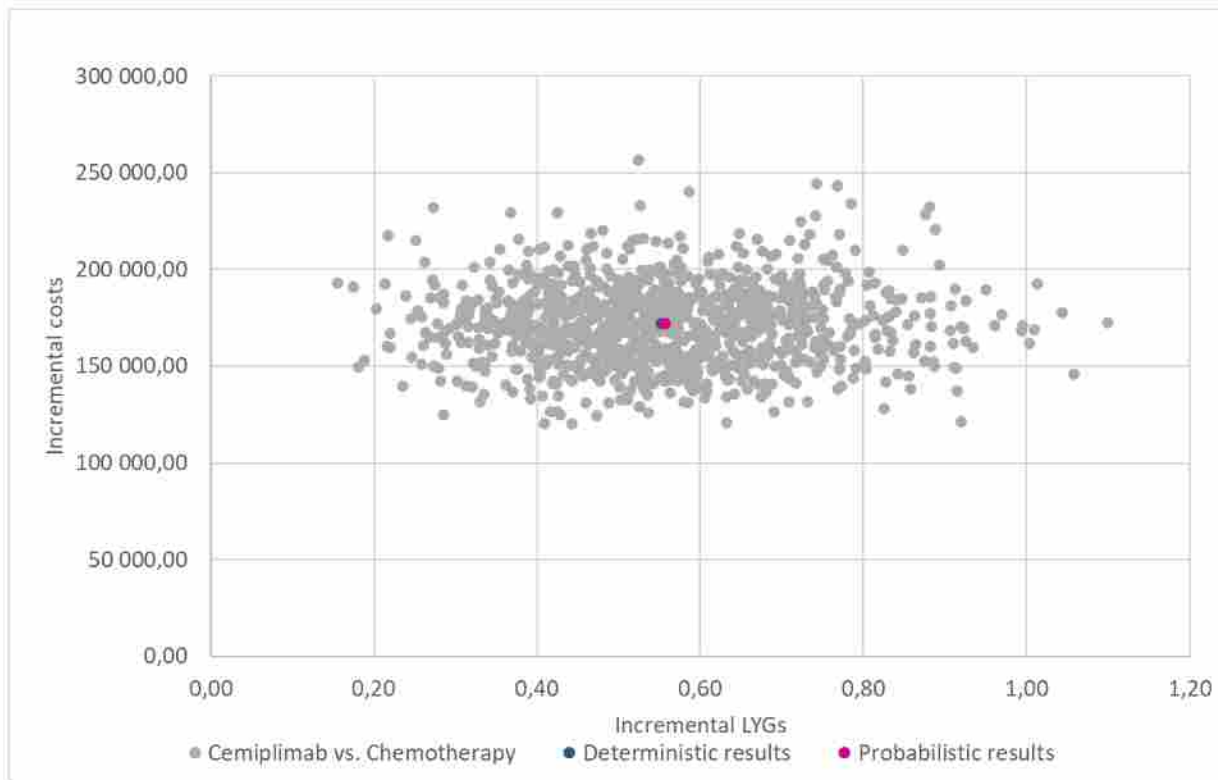
Tab. 41. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Parametr	Cemiplimab	Komparator	CEM vs komparator
Średnie koszty całkowite, PLN - średnia (2,5 percentyl - 97,5 percentyl)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie LYG, lata - średnia (2,5 percentyl - 97,5 percentyl)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie QALY, lata - średnia (2,5 percentyl - 97,5 percentyl)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER, PLN/QALY - średnia			308 125
ICUR, PLN/QALY - średnia			382 542

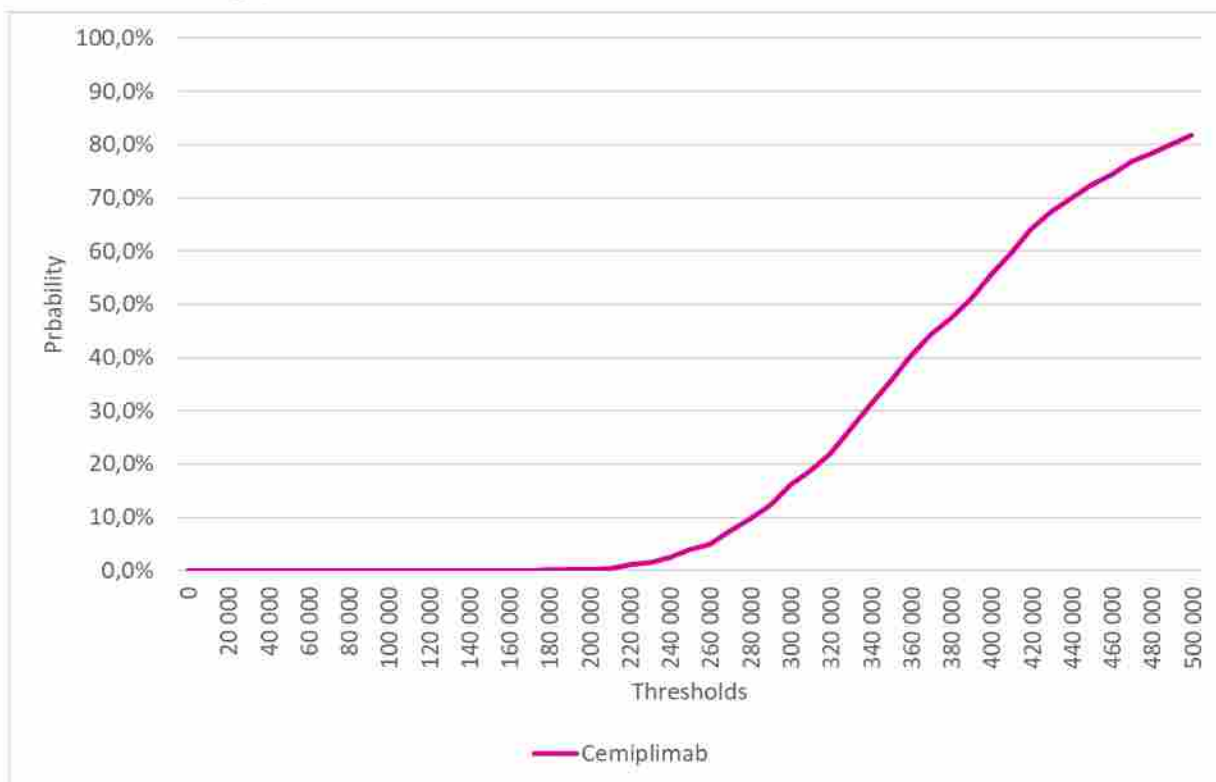
Rys. 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza bez uwzględnienia RSS.



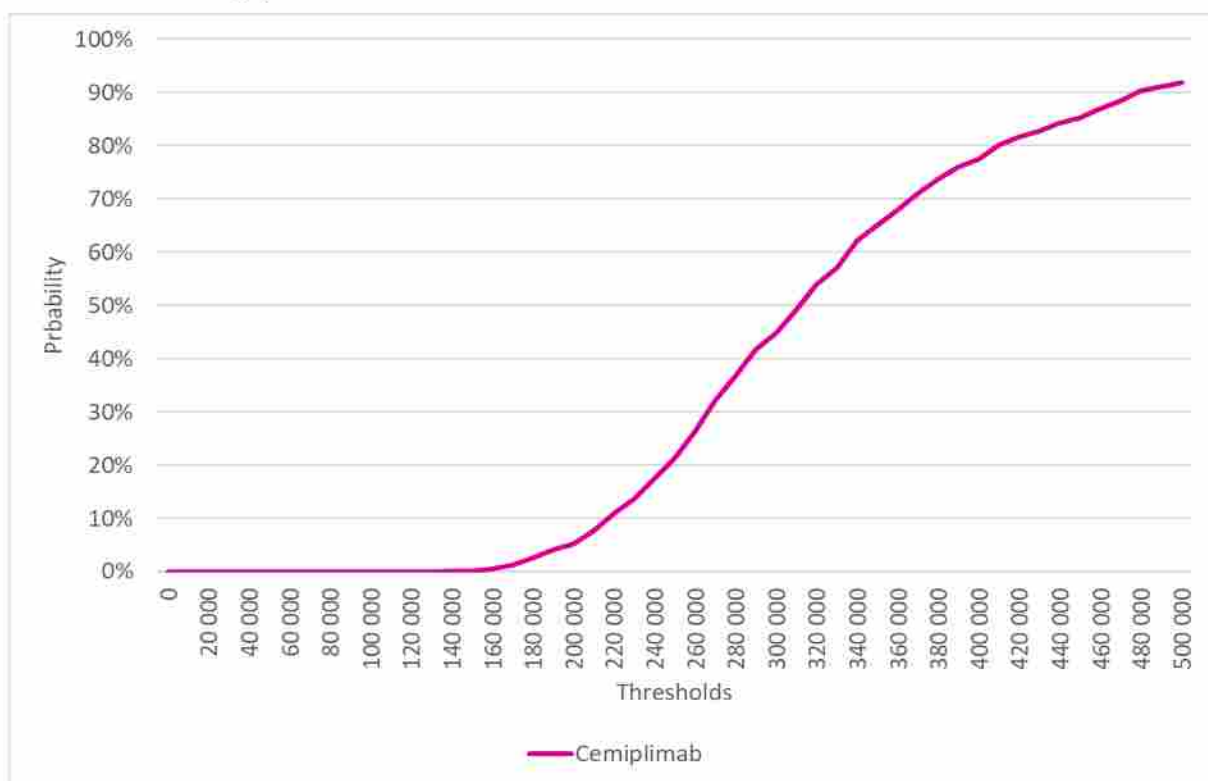
Rys. 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICER, PLN/LYG. Analiza bez uwzględnienia RSS.



Rys. 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICUR. Analiza bez uwzględnienia RSS.



Rys. 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICER*. Analiza bez uwzględnienia RSS.



* przy założonym progu jak dla ICUR.

5.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania cemiplimabu, przy których współczynniki kosztów-żyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Przedstawiono również wyniki analizy progowej w odniesieniu do współczynników kosztów-efektywności przy założonym progu jak dla ICUR.

Dla cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii wynik analizy podstawowej w postaci współczynnika kosztów-żyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3 x PKB, tj. 190 380 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto cemiplimabu zmniejszyć ██████████ co w przypadku analiz z RSS i bez RSS oznacza zmniejszenie ceny zbytu netto odpowiednio ██████████ 50%.

Z kolei wynik analizy podstawowej w postaci współczynnika kosztów-efektywności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia) jest niższy od wspomnianego progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu. Aby współczynnik kosztów-efektywności był równy progowi cena zbytu netto cemiplimabu powinna wynosić ██████████ za opak., co w przypadku analiz z RSS oznacza **zwiększenie** ceny zbytu netto ██████████ a w przypadku analizy bez RSS - zmniejszenie ceny zbytu netto o 38%.

Tab. 42. Wyniki analizy progowej.

Scenariusz	Cena progowa opak. CEM dla ICUR=progowi opłacalności, PLN/opak.	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej, %*	Cena progowa opak. CEM dla ICER=progowi opłacalności**, PLN/opak.	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej, %*
BC	██████████	██████████ 50%	██████████	██████████ -38%
SA 1	██████████	██████████ -45%	██████████	██████████ -32%
SA 2	██████████	██████████ -50%	██████████	██████████ -38%
SA 3	██████████	██████████ -50%	██████████	██████████ -39%
SA 4	██████████	██████████ -33%	██████████	██████████ -13%
SA 5	██████████	██████████ -29%	██████████	██████████ -6%
SA 6	██████████	██████████ -55%	██████████	██████████ -40%
SA 7	██████████	██████████ -52%	██████████	██████████ -40%
SA 8	██████████	██████████ -47%	██████████	██████████ -38%
SA 9	██████████	██████████ -58%	██████████	██████████ -38%
SA 10	██████████	██████████ -49%	██████████	██████████ -38%
SA 11	██████████	██████████ -50%	██████████	██████████ -38%
SA 12	██████████	██████████ -50%	██████████	██████████ -38%
SA 13	██████████	██████████ -50%	██████████	██████████ -38%
SA 14	██████████	██████████ -51%	██████████	██████████ -39%
SA 15	██████████	██████████ -48%	██████████	██████████ -37%
SA 16	██████████	██████████ -46%	██████████	██████████ -34%

Scenariusz	Cena progowa opak. CEM dla ICUR=progowi opłacalności, PLN/opak.	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej, %*	Cena progowa opak. CEM dla ICER=progowi opłacalności**, PLN/opak.	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej, %*
SA 17	████████	████ -50%	████████	████ -38%
SA 18	████████	████ -49%	████████	████ -38%
SA 19	████████	████ -50%	████████	████ -38%
SA 20	████████	████ -50%	████████	████ -38%
SA 21	████████	████ -51%	████████	████ -39%
SA 22	████████	████ -50%	████████	████ -38%

* w odniesieniu do ██████████ / w odniesieniu do 17 170,00 PLN/opak. w przypadku analizy bez RSS; ** przy założonym progu jak dla ICUR.

6 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania cemiplimabu w monoterapii (CEM) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Rak szyjki macicy jest **czwartym** najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie (Singh 2023, GLOBOCAN 2022).

W 2021 roku w Polsce raportowano 2 160 zachorowań na raka szyjki macicy (współczynnik surowy 11,01) oraz 1 361 zgonów z powodu tej choroby (współczynnik surowy 6,93; KRN raporty).

Chore z rakiem szyjki macicy doświadczają **złego ogólnego stanu zdrowia i ograniczeń funkcjonalnych** (Shah 2020) oraz **trudnych objawów wpływających na jakość ich życia** (Kim 2015).

Stadia choroby związane z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy są postrzegane jako **wyniszczające, skutkujące gorszą jakością życia** (Chevalier 2016b).

Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy wiąże się z większym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej i kosztami w porównaniu z wcześniejszymi stadiami choroby (Cromwell 2016).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi u chorych z chorobą nawrotową/przerzutową zalecana jest chemioterapia oparta na platynie ± bewacyzumab, a w przypadku stwierdzenia ekspresji PD-L1 - dodanie do chemioterapii pembrolizumabu. Chorym, u których wystąpiła progresja po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, należy zaproponować leczenie lekiem antyPD-1, cemiplimabem, niezależnie od statusu guza PDL-1, o ile nie otrzymali wcześniej immunoterapii (ESGO/ESTRO/ESP 2023).

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 (Libtayo ChPL).

Cemiplimab został zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny w oparciu o wyniki badania EMPOWER-Cervical 1 (Libtayo ChPL). W badaniu EMPOWER-Cervical 1 wykazano istotną korzyść cemiplimabu w odniesieniu do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do koszyka terapii wybranych przez badaczy (Tewari 2022; patrz Analiza kliniczna).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i opinie ekspertów klinicznych jako komparator dla cemiplimabu wybrano koszyk terapii (szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie - patrz Analiza problemu decyzyjnego). Zgodnie z wynikami badania ankietowego, przeprowadzonego [REDAKTOWANO] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentek chorych na raka szyjki macicy (afiliacje ekspertów zebrano w osobnym dokumencie), koszyk terapii stanowiący komparator dla cemiplimabu obejmuje stosowanie topotekanu, irynotekanu, ponownie platyny z paklitakselem, paklitakselu, winorelbiny, gemcytabiny i udział w badaniach

klinicznych. W Polsce stosowane są zatem zbliżone terapie do tych z badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1, stanowiącego źródło danych klinicznych w modelu, co potwierdzają opinie większości ekspertów klinicznych⁶.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej Analizy klinicznej, stosowanie cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny związane jest z **istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 34% oraz zgonu lub progresji choroby o 25%**. Zbliżone wyniki w zakresie przeżycia całkowitego obserwowano w subpopulacjach chorych w zależności od typu histologicznego ani stanu ekspresji PD-L1 (**istotna statystycznie redukcja ryzyka zgonu w zakresie 31-49%**). Stosowanie cemiplimabu związane jest także z **istotnie statystycznie większą częstością wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz z istotną statystycznie poprawą jakości życia chorych**. Profil bezpieczeństwa cemiplimabu jest **akceptowalny z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie koszyka terapii częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie** (Tewari 2022; patrz Analiza kliniczna).

W związku z powyższym w niniejszej analizie zastosowaną techniką analityczną do oceny opłacalności stosowania cemiplimabu, terapii onkologicznej, z wybranym komparatorem we wnioskowanej populacji jest **analiza kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności** (ponieważ rak szyjki macicy wpływa zarówno na oczekiwaną długość życia pacjentek, jak i na jakość życia).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich, zwalidowany globalnie (w tym w odniesieniu do głównych założeń analizy, patrz rozdz. 4.6) oraz lokalnie po adaptacji do polskich warunków (patrz rozdz. 4.7). Odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego analiza ekonomiczna dla porównania cemiplimabu z koszykiem terapii w raka szyjki macicy wskazuje na jeszcze większy uzyska QALY niż w niniejszej analizie i na kosztową efektywność cemiplimabu (Liu 2023).



Zarówno parametry skuteczności jak i bezpieczeństwa, a także wartości użyteczności, oparto o **wyniki badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1 (Tewari 2022) dotyczącego analizowanego problemu decyzyjnego**, tj. porównania stosowania cemiplimabu z koszykiem terapii u dorosłych pacjentek z nawrotowym, przetrwałym i/lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu terapii opartej na platynie.

⁶ w badaniu ankietowym zapytano, czy można przyjąć, że struktura koszyka terapii z badania klinicznego przybliży strukturę terapii stosowanych aktualnie w Polsce

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych,⁷ do których oszacowania wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDACTED] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych na raka szyjki macicy, zlecenia dotyczące leczenia raka szyjki macicy złożone do AOTMiT,

⁷ Konserwatywnie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Zarządzenia Prezesa NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (dotyczące średniego kosztu leków onkologicznych oraz sprzedażowe), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy. W celu zaadresowania niepewności parametrów przeprowadzono szereg analiz wrażliwości.

W zaadoptowanym do warunków polskich modelu uwzględniono koszt koszyka terapii stosowanych w Polsce w docelowej populacji. Skład koszyka terapii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu dla CEM w Polsce ustalono w oparciu o badanie ankietowe (patrz rozdz. 9.1). Badanie ankietowe zostało przeprowadzone [REDAKTOWANE] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentek chorych na raka szyjki macicy. Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego w Polsce we wnioskowanym wskazaniu dla CEM stosowane są obecnie: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych. W Polsce stosowane są zatem zbliżone terapie do tych z badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1, stanowiącego źródło danych klinicznych w modelu, co potwierdzają opinie większości ekspertów klinicznych⁸.

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (Libtayo ChPL) i badanie kliniczne EMPOWER-Cervical 1 (Tewari 2022) oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG 2015).

W celu uwzględnienia zmienności efektów z powodu niepewności parametrów przeprowadzono analizy probabilistyczne.

Stosowanie cemiplimabu powoduje **odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego, w tym w pełnym zdrowiu (zarówno przed progresją jak i po progresji)**. Stosowanie cemiplimabu związane jest z około [REDAKTOWANE] dłuższym czasem życia oraz około [REDAKTOWANE] dłuższym przeżyciem w pełnym zdrowiu w porównaniu do koszyka terapii. Wydłużenie przeżycia (w tym w pełnym zdrowiu) w związku ze stosowaniem cemiplimabu wynika głównie z wydłużenia czasu przeżycia do progresji.

W przypadku analizy z RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu cemiplimabu zamiast komparatora wynosi [REDAKTOWANE], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – [REDAKTOWANE]. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są nieznacznie wyższe (tylko o trochę ponad [REDAKTOWANE]) od progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych. Z kolei **wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia są znacznie poniżej tej wartości (prawie [REDAKTOWANE])**.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy z RSS i bez RSS wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności. Największy wpływ na wyniki analizy miała [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w porównaniu do analizy podstawowej. Duży (>20%) wpływ na wyniki analizy miało również uwzględnienie [REDAKTOWANE]

⁸ w badaniu ankietowym zapytano, czy można przyjąć, że struktura koszyka terapii z badania klinicznego przybliży strukturę terapii stosowanych aktualnie w Polsce

██████████ i o 25%/30% w przypadku analizy bez RSS), a w przypadku ICUR również ██████████). Ponadto w przypadku ICUR umiarkowany (>10% i <20%) wpływ na wyniki analizy miała ██████████. Mały (5-10%) wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (wzrost ICUR/ICER o 8%/9% w przypadku analizy z RSS i o 9%/10% w przypadku analizy bez RSS). Pozostałe scenariusze miały (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) niewielki (1-5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy. Wyniki (ICUR) wszystkich scenariuszy, poza 4 w przypadku analizy z RSS, są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Scenariusze wskazujące na opłacalność terapii cemiplimabem w przypadku analizy z RSS to:

- scenariusz 1 - przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- scenariusz 4 - ██████████
- scenariusz 5 - ██████████
- scenariusz 16 - uśrednienie struktury kolejnych linii leczenia po CEM i koszyku terapii.

W przypadku ICER wszystkie wyniki analizę deterministycznej znajdują się poniżej wspomnianego progu.

Podsumowując, inkrementalny koszt za rok życia skorygowany o jakość w przypadku zastosowania cemiplimabu w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem przekracza nieznacznie obowiązujący próg opłacalności kosztowej w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Jednakże, biorąc pod uwagę, że cemiplimab jest terapią onkologiczną, należy zauważyć, że **inkrementalny koszt za rok życia jest znacznie poniżej wspomnianego progu**. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii w leczeniu raka szyjki macicy **wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) ██████████ (a w przypadku lat życia w pełnym zdrowiu ██████████), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.**

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

7 Wyniki końcowe

- Stosowanie cemiplimabu w porównaniu z koszykiem terapii powoduje **odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego, w tym w pełnym zdrowiu (zarówno przed progresją jak i po progresji)**. Stosowanie cemiplimabu związane jest z około [REDACTED] dłuższym czasem życia oraz około [REDACTED] dłuższym przeżyciem w pełnym zdrowiu w porównaniu do koszyka terapii. Wydłużenie przeżycia (w tym w pełnym zdrowiu) w związku ze stosowaniem cemiplimabu wynika głównie z wydłużenia czasu przeżycia do progresji.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

- uwzględniającego RSS:
 - Zastosowanie cemiplimabu zamiast koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania cemiplimabu (o [REDACTED]).
 - Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu cemiplimabu zamiast komparatora wynosi [REDACTED], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – [REDACTED].
 - Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są nieznacznie wyższe (trochę ponad [REDACTED]) od progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych. Z kolei **wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia są znacznie poniżej tej wartości (prawie [REDACTED])**. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii zamiast koszyka terapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) o [REDACTED] (a w przypadku lat życia w pełnym zdrowiu o [REDACTED]), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto cemiplimabu zmniejszyć do [REDACTED] za opak. Z kolei aby współczynnik kosztów-efektywności był równy wyżej wspomnianemu progowi należałoby cenę zbytu netto cemiplimabu zwiększyć do [REDACTED] za opak.
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności – w zakresie [REDACTED].

Największy wpływ na wyniki analizy ([REDACTED]) [REDACTED]. Duży (>20%) wpływ na wyniki analizy miało również [REDACTED] [REDACTED] (powodujące odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie wyników). Ponadto w przypadku ICUR umiarkowany (>10% i <20%) wpływ na wyniki analizy

miała [REDACTED] (zwiększenie wyników). Mały (5-10%) wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (zwiększenie wyników). Pozostałe scenariusze miały (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) niewielki (1-5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy. Wyniki (ICUR) wszystkich scenariuszy, poza 4 w przypadku analizy z RSS, są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Scenariusze wskazujące na opłacalność terapii cemiplimabem w przypadku analizy z RSS to: scenariusz 1 - przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych; scenariusz 4 - [REDACTED]; scenariusz 5 - [REDACTED]; scenariusz 16 - uśrednienie struktury kolejnych linii leczenia po CEM i koszyku terapii. W przypadku ICER wszystkie wyniki analizę deterministycznej znajdują się poniżej wspomnianego progu.

- nieuwzględniającego RSS:
 - Zastosowanie cemiplimabu zamiast koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania cemiplimabu (o [REDACTED]).
 - Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu cemiplimabu zamiast komparatora wynosi 310 841 PLN, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – 383 964 PLN.
 - Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (a także dodatkowego roku życia) są wyższe od progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii zamiast koszyka terapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) o [REDACTED] (a w przypadku lat życia w pełnym zdrowiu o [REDACTED]), co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto cemiplimabu zmniejszyć do 8 663,69 PLN za opak. Z kolei aby współczynnik kosztów-efektywności był równy wspomnianemu progowi leżałoby cenę zbytu netto cemiplimabu zmniejszyć do 10 631,63 PLN za opak.
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – w zakresie od 270 881 PLN/QALY do 465 435 PLN/QALY oraz od 203 694 PLN/ LYG do 322 672 PLN/LYG.
 - Największy wpływ na wyniki analizy (zmniejszenie ich o ok. 30%) [REDACTED]. Duży (>20%) wpływ na wyniki analizy miało również [REDACTED], a w przypadku ICUR również [REDACTED] (powodujące odpowiednio zmniejszenie i [REDACTED]).

zwiększenie wyników). Ponadto w przypadku ICUR umiarkowany (>10% i <20%) wpływ na wyniki analizy miały [REDACTED] (zwiększenie wyników). Mały (5-10%) wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie braku dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (zwiększenie wyników). Pozostałe scenariusze miały (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) niewielki (1-5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy. Wyniki (ICUR i ICER) wszystkich scenariuszy są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY).

8 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania cemiplimabu w monoterapii (Libtayo®, Medison Pharma; CEM) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z koszykiem terapii, którego skład ustalono w oparciu o badanie ankietowe.

Dla porównania opłacalności stosowania CEM z koszykiem terapii zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania CEM w porównaniu z koszykiem terapii (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Wnioskodawcę adaptowany do warunków polskich. [REDACTED]

Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) dotyczące interwencji i komparatorów uzyskano na podstawie badania klinicznego EMPOWER-Cervical 1.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. Przyjęto dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały konserwatywnie wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie [REDACTED] ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu raka szyjki macicy złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (dotyczących średniego kosztu leków onkologicznych oraz sprzedażowych), Statystyk JGP, Informatora o Umowach NFZ i Obwieszczeń MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Libtayo® zawierającego 350 mg cemiplimabu (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka) wynosi 19 656,22 PLN/opak. bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz [REDACTED] w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Przeprowadzono również analizę progową przy obowiązującym progu.

Stosowanie cemiplimabu w porównaniu z koszykiem terapii powoduje **odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego, w tym w pełnym zdrowiu (zarówno przed progresją jak i po progresji)**. Stosowanie cemiplimabu związane jest z około [REDAKTOWANE] dłuższym czasem życia oraz około [REDAKTOWANE] dłuższym przeżyciem w **pełnym zdrowiu** w porównaniu do koszyka terapii. Wydłużenie przeżycia (w tym w pełnym zdrowiu) w związku ze stosowaniem cemiplimabu wynika głównie z wydłużenia czasu przeżycia do progresji.

Zastosowanie cemiplimabu zamiast koszyka terapii pozwala na wydłużenie życia [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania cemiplimabu. W przypadku analizy z RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu cemiplimabu zamiast komparatora wynosi [REDAKTOWANE], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – [REDAKTOWANE]. Uzyskany ICUR znajduje się nieznacznie powyżej (tylko o trochę ponad [REDAKTOWANE]) obowiązującego progu opłacalności, co jest często spotykane w chorobach onkologicznych. **ICER z kolei jest znacznie poniżej tego progu (prawie [REDAKTOWANE])**.

Wyniki analizy wrażliwości wspierają wyniki analizy podstawowej przy współczynniku ICER/ICUR o największej wrażliwości na [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. W przypadku czterech scenariuszy ICUR wskazuje na opłacalność cemiplimabu. **W przypadku ICER wszystkie wyniki analizę deterministycznej znajdują się poniżej progu.**

Podsumowując, inkrementalny koszt za rok życia skorygowany o jakość w przypadku zastosowania cemiplimabu w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem przekracza nieznacznie obowiązujący próg opłacalności kosztowej w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Jednakże, biorąc pod uwagę, że cemiplimab jest terapią onkologiczną, należy zauważyć, że **inkrementalny koszt za rok życia jest znacznie poniżej wspomnianego progu**. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii w leczeniu raka szyjki macicy **wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) [REDAKTOWANE] (a w przypadku lat życia w pełnym zdrowiu [REDAKTOWANE])**, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje **odsunięcie w czasie momentu progresji**.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych cemiplimabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii, która wpłynie na wydłużenie przeżycia i poprawę jego jakości w populacji dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i

progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, w której obecnie nie jest refundowana żadna nowoczesna opcja lecznicza (chorzy są leczeni chemioterapią standardową). Leczenie cemiplimabem w raku szyjki macicy jest już rekomendowane w najnowszych wytycznych europejskich (ESGO/ESTRO/ESP 2023) i amerykańskich (NCCN 2024), odnoszących się do terapii systemowej zaawansowanego raka szyjki macicy, co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością. Refundacja cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby bardzo wąskiej grupy pacjentów.

9 Aneks

9.1 Badanie ankietowe

Szacowanie liczebności populacji docelowej dla cemiplimabu i struktury drugiej i kolejnych linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy

Badanie ankietowe

Szanowni Państwo,

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat szacowania liczebności populacji docelowej dla cemiplimabu w leczeniu dorosłych chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, w Polsce, oraz struktury drugiej i kolejnych linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania cemiplimabu w leczeniu docelowej populacji chorych.

W tym celu prosimy o weryfikację poniższych danych - **modyfikację i/lub uzupełnienie** wartości. Dane do uzupełnienia (tj. dane dla których nie wymieniono przykładowych wartości) zaznaczone zostały dwoma ■ wyróżnionymi na kolor żółty.

Wypełniając ankietę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Prosimy o niezostawianie pustych miejsc. W przypadku, gdy uważają Państwo, że któreś z pól nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej lub komentarz.

Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Państwa dane osobowe i afiliacje zostaną przedstawione w raporcie wyłącznie informacyjnie, jako ekspertów konsultujących dane w oparciu o własne doświadczenia.

Imię i nazwisko, tytuł naukowy	
Nazwa reprezentowanego ośrodka	
Podpis	

1. Oszacowania populacji docelowej








Założenie:

Ze względu na złe rokowanie pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (mediana przeżycia całkowitego w grupie leczonej chemioterapią w badaniu EMPOWER-Cervical 1 wynosiła 8,5 miesięcy⁹) za punkt wyjścia do oszacowania populacji docelowej dla cemiplimabu przyjęto liczbę zgonów z powodu raka szyjki macicy na podstawie danych KRN.

Przyjęto, że liczba zgonów może stanowić przybliżenie potencjalnej liczby chorych z zaawansowaną postacią choroby, którzy mogliby kwalifikować się do wcześniejszego leczenia cemiplimabem.

W szacunkach odjęto chorych obecnie leczonych pembrolizumabem w I linii, ponieważ wskazanie dla CEM dotyczy immunoterapii w II linii leczenia.

⁹ Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-555. doi:10.1056/NEJMoa2112187.

Liczba zgonów z powodu CC (tożsame z liczbą pacjentek z rakiem szyjki macicy przerzutowym, przetrwałym lub nawrotowym)		ROK I (2025)	ROK II (2026)	Źródło	
		1408	1387	Dane KRN (ekstrapolacja)	
Kwalifikacja do leczenia I linii (chemioterapia lub pembrolizumab)					
stadium I-IVA	% pacjentek w stadium I-IVA	91,9%		określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda	
	% kwalifikujących się do chemioterapii	56,7%			
		Liczba	733	723	oszacowanie z powyższych
stadium IVB	% pacjentek w stadium IVB	8,1%		określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda	
	% kwalifikujących się do chemioterapii	65,0%			
		Liczba	74	73	oszacowanie z powyższych
Łączna liczba chorych kwalifikujących się do chemioterapii		808	796	suma powyższych	
Kwalifikacja do leczenia pembrolizumabem (chore wykluczone z dalszych obliczeń)*					
Łączna liczb chorych kwalif. o CHT z ECOG 0-1		75,1%		określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda	
% pacjentek testowanych pod kątem ekspresji PD-L1				ZAŁOŻENIE	
% pacjentek z CC z PD-L1		89%		RTC dla pembrolizumabu, KEYNOTE-826	
Liczba chorych leczonych PEM				oszacowanie z powyższych	
Kwalifikacja do leczenia chemioterapią					
Liczba chorych leczonych CHT (łączna liczba pomniejszona o chore leczone PEM)				oszacowanie z powyższych	
% chorych leczonych aktywnie w ramach 2 linii		38,3%		Leath 2023 (dane USA)	
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia aktywnego				oszacowanie z powyższych	
% chorych kwalif. się do leczenia aktywnego z ECOG 0-1		75,1%		przyjęto jak wyżej	
Łączna liczba chorych kwalif. się do leczenia CEM				oszacowanie z powyższych	
% realnie leczonych CEM w programie lekowym				ZAŁOŻENIE	
Liczba chorych realnie leczonych CEM w programie lekowym				oszacowanie z powyższych	

CC - rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*); CHT - chemioterapia; ECOG - skala oceny stopnia sprawności (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); PD-L1 - Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed Death Ligand-1*); PEM - pembrolizumab, CEM - cemiplimab

* wnioskowane jest stosowanie CEM po chemioterapii opartej na związkach platyny a nie po PEM.

2. Struktura leczenia w populacji docelowej - stan na dziś

Prosimy o określenie struktury „koszyka” terapii stosowanych obecnie w leczeniu pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Czy można przyjąć że struktura koszyka terapii z badania klinicznego przybliży strukturę terapii (typ i częstość) stosowanych aktualnie w Polsce?

Odpowiedź:

Jeśli struktura jest inna, prosimy o wskazanie najczęstszych aktywnych terapii stosowanych w Polsce, w 2 linii leczenia po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Terapie aktywne stosowane w 2 linii (tj. po progresji na chemioterapii opartej na związkach platyny)	Terapii stosowany w badaniu klinicznym	Stan na dziś w Polsce
Pemetreksed	37,6%
Gemcytabina	40,7%
Topotekan	5,5%
Irinotekan	6,6%
Winorelbina	9,7%
....	na
....	na
Łącznie	100%	100%

3. Prognoza przejmowania rynku

Prosimy o komentarz, czy można upraszczająco założyć, że przejmowanie rynku przez cemiplimab będzie proporcjonalne względem wszystkich terapii z tabeli powyżej (tj. tabeli dotyczącej stanu na dziś)?

Odpowiedź:

Jeśli założenie o proporcjonalnym przejmowaniu jest niewłaściwe, to prosimy o wskazanie terapii, które będą zastępowane.

Terapie aktywne stosowane w 2 linii	Poziom zastąpienia*
Pemetreksed	
Gemcytabina	
Topotekan	
Irinotekan	
Winorelbina	
....	
....	
Łącznie	100%

*np. 30% oznacza, że cemiplimab przejmie 30% chorych, które do tej pory byłyby leczone wskazanym lekiem.

4. Kolejne linie leczenia - struktura leczenia po progresji

Prosimy o komentarz czy można upraszczająco założyć, że po leczeniu CEM oraz po „koszyku” terapii stosowanych w przypadku braku refundacji CEM, kolejne linie leczenia będą takie same. Jeśli założenie jest akceptowalne to prosimy o uzupełnienie jednej kolumny tabeli (opisanej jako: „Kolejne linie są zbliżone”).

Odpowiedź:

Jeśli po leczeniu CEM lub „koszyku” terapii stosowanych w przypadku braku refundacji CEM spodziewana jest zmiana struktury leczenia kolejnych linii, to prosimy o uzupełnienie dwóch kolumn (po prawej stronie) w tabeli poniżej.

Prosimy o wskazanie najczęstszych terapii.

Terapie	Kolejne linie są zbliżone	Kolejne linie są różne	
	po CEM lub po „koszyku”	po CEM (w przypadku jego refundacji)	po „koszyku” terapii stosowanych w przypadku braku refundacji CEM*
Brak aktywnego leczenia (BSC*), %	■	■	■
....	■	■	■
....	■	■	■
....	■	■	■
....	■	■	■

*najlepsza terapia wspomagająca.

Dziękujemy za udział w ankiecie!

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

9.3 Populacja ITT

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

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

9.4 Umieralność ogólna

Tab. 53. Zależne od wieku roczne prawdopodobieństwo zgonu w ogólnej populacji kobiet

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu
0	0,33%
1	0,03%
2	0,02%
3	0,02%
4	0,01%
5	0,01%
6	0,01%
7	0,01%
8	0,01%
9	0,01%
10	0,01%
11	0,01%
12	0,01%
13	0,02%
14	0,02%
15	0,02%
16	0,02%
17	0,03%
18	0,03%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu
19	0,03%
20	0,03%
21	0,03%
22	0,03%
23	0,03%
24	0,03%
25	0,03%
26	0,03%
27	0,03%
28	0,04%
29	0,04%
30	0,04%
31	0,04%
32	0,05%
33	0,05%
34	0,06%
35	0,06%
36	0,07%
37	0,07%
38	0,08%
39	0,08%
40	0,09%
41	0,10%
42	0,11%
43	0,12%
44	0,13%
45	0,14%
46	0,16%
47	0,18%
48	0,19%
49	0,21%
50	0,24%
51	0,26%
52	0,29%
53	0,32%
54	0,36%
55	0,39%
56	0,43%
57	0,48%
58	0,53%
59	0,59%

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu
60	0,65%
61	0,73%
62	0,81%
63	0,89%
64	0,98%
65	1,08%
66	1,18%
67	1,29%
68	1,41%
69	1,54%
70	1,69%
71	1,86%
72	2,05%
73	2,27%
74	2,50%
75	2,77%
76	3,07%
77	3,40%
78	3,79%
79	4,23%
80	4,75%
81	5,36%
82	6,07%
83	6,91%
84	7,87%
85	8,95%
86	10,15%
87	11,45%
88	12,83%
89	14,29%
90	15,83%
91	17,44%
92	19,13%
93	20,89%
94	22,72%
95	24,60%
96	26,51%
97	28,43%
98	30,36%
99	32,26%
100*	34,13%

Źródło: GUS tablice trwania życia na 2022 r. (GUS tablice); * powyżej 100 r.ż. założono 100% (brak jest danych w tablicach życia dla chorych powyżej tego wieku).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

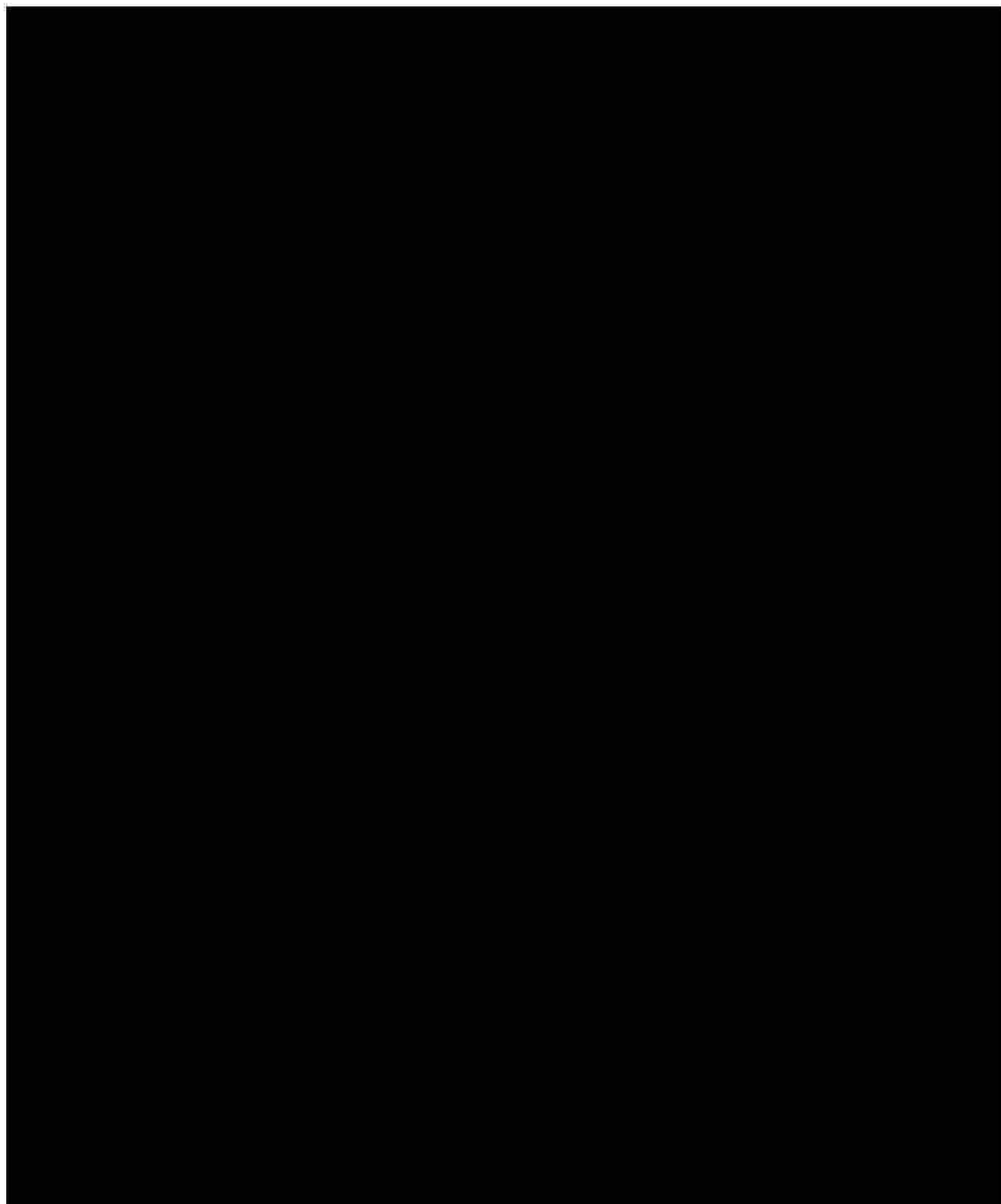
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

This section contains a large table with multiple rows of redacted text. Each row consists of a short black bar on the left and a longer black bar on the right. There are approximately 15 rows in total, with varying lengths for the bars.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[REDACTED]

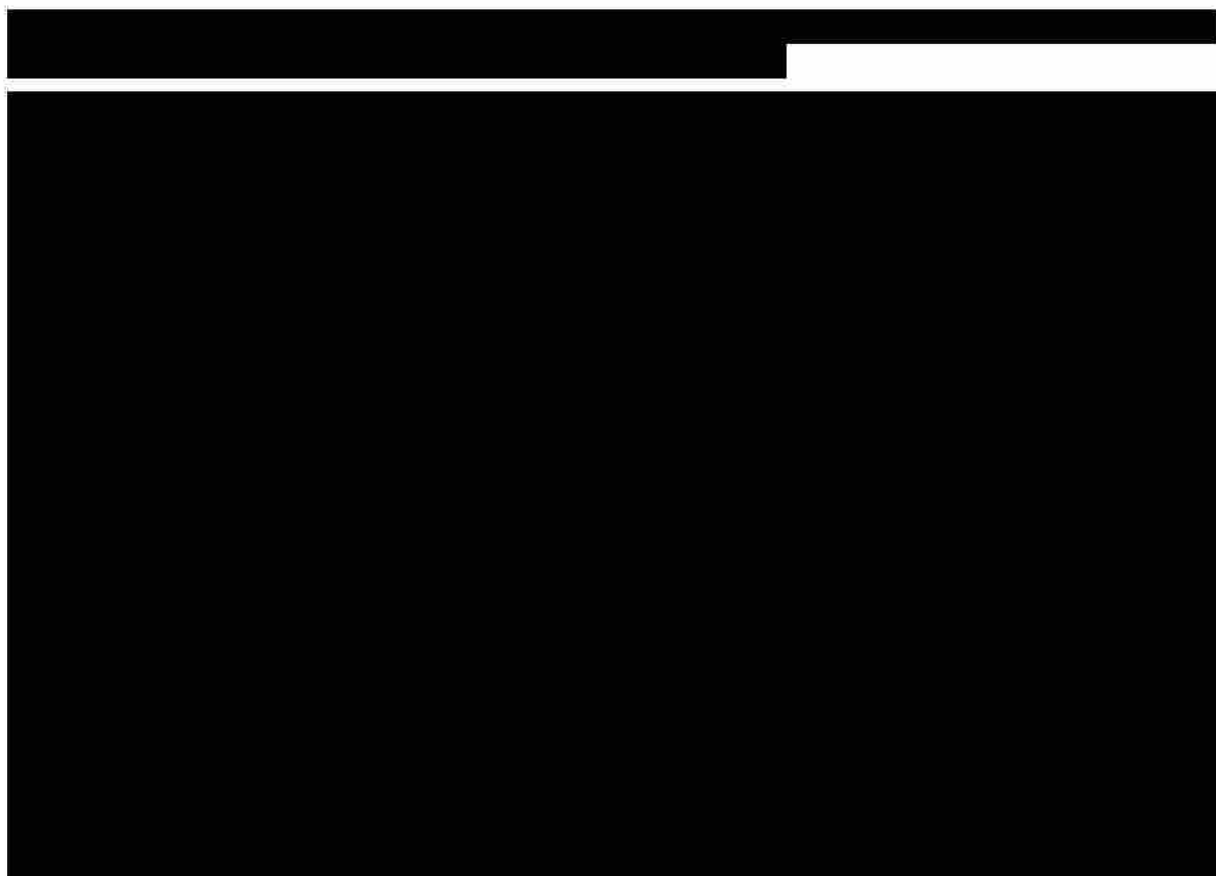
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



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

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

[Redacted text block]

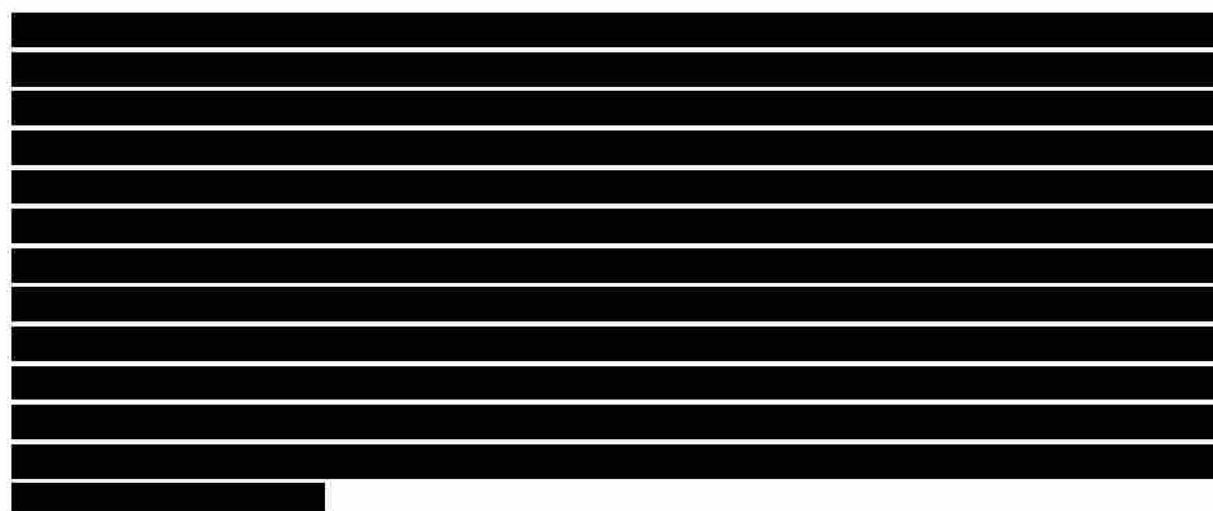
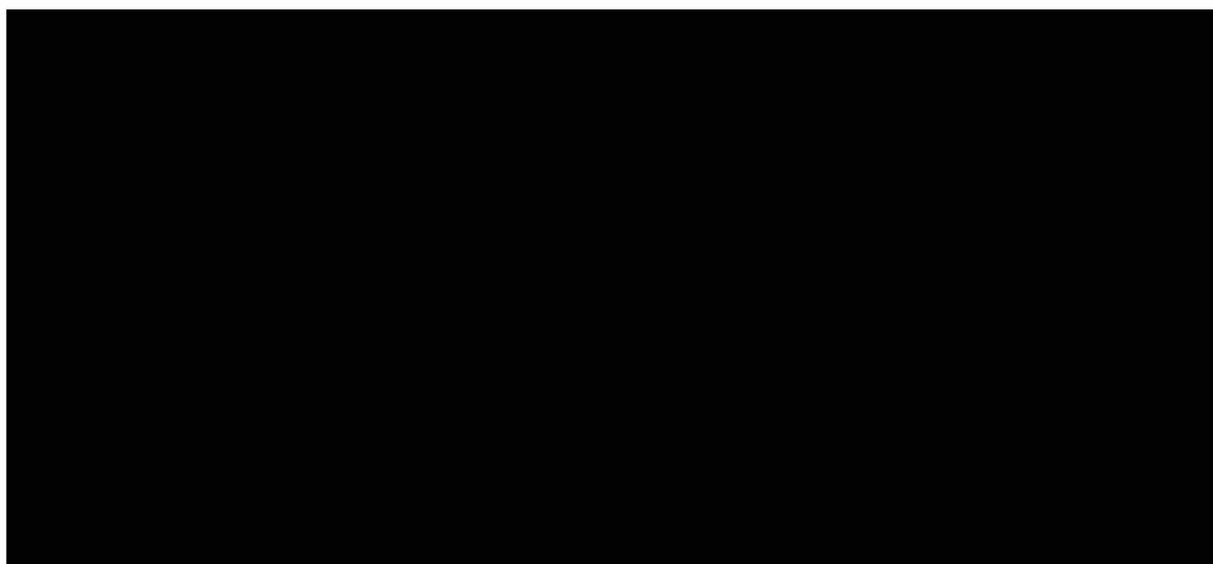
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



9.6 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności stosowania cemiplimabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, w porównaniu do koszyka terapii.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ze względu na liczbę wyników. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 13.05.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████).

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla cemiplimabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (lub jak najbardziej zbliżonej populacji pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy w przypadku braku tak szczegółowo zdefiniowanej populacji) w porównaniu z koszykiem terapii.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Nie zidentyfikowanych prac dotyczących analizowanego problemu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Rys. 33 (PRISMA 2020).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 analizę ekonomiczną spełniającą kryteria włączenia do analizy Liu 2023, którą opisano w rozdz. 4.7.

Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 13.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	270 279
#2	Cost allocation [MH]	2 019
#3	Cost-benefit analysis [MH]	94 586
#4	Cost control [MH]	34 270
#5	Cost savings [MH]	12 813
#6	Cost of illness [MH]	34 340
#7	Cost sharing [MH]	4 849
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	270 279
#9	cemiplimab [Supplementary Concept]	146
#10	cemiplimab	448
#11	#9 OR #10	448
#12	"uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms]	87 525
#13	cervical cancer	130 209
#14	#1 OR #2	130 209
#15	#8 AND #11 AND #14	2

Tab. 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 13.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	96 525
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	190 009
#3	'Cost of illness'/exp	21 490
#4	'Cost control'/exp	78 012
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 101
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	354 056
#7	cemiplimab/exp	2 219
#8	cemiplimab	2 301
#9	#7 OR #8	2 301
#10	'cervical cancer'/exp	126 324
#11	'uterine cervix cancer'/exp	126 324
#12	'cervical cancer'	88 219
#13	#1 OR #2 OR #3	147 002
#14	#6 AND #9 AND #13	4

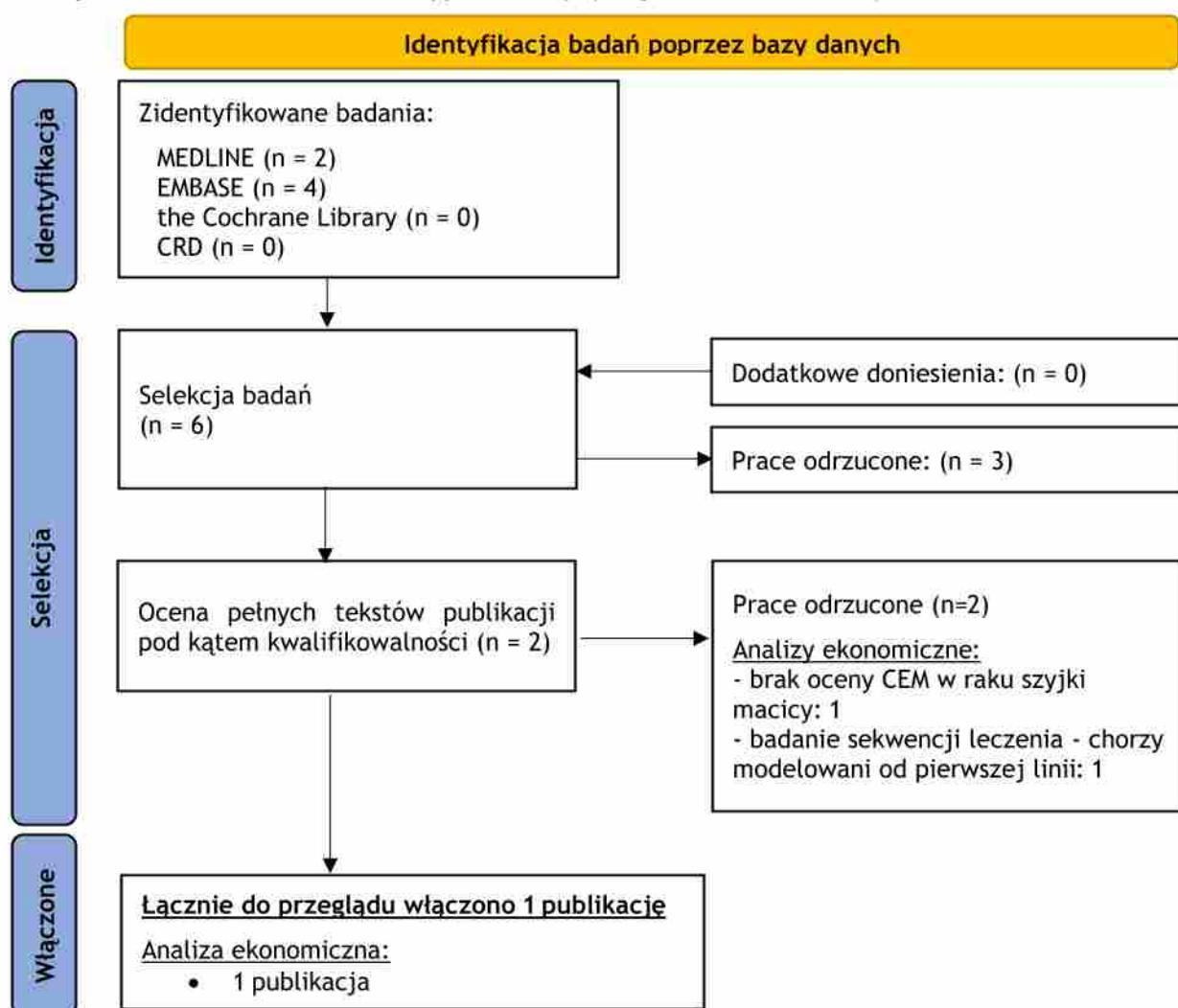
Tab. 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 13.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 495
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 411
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	816
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	616
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 185
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	66
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	16 495
#9	cemiplimab	159
#10	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3 471
#11	cervical cancer	7 364
#12	#10 OR #11	7 782
#13	#8 AND #9 AND #12	0

Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 13.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cemiplimab	0

Rys. 33. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy (diagram PRISMA 2020).



Tab. 68. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Liu 2023	Liu K, et al. Cemiplimab as Second-Line Therapy for Patients with Recurrent Cervical Cancer: A United States-based Cost-effectiveness Analysis. Adv Ther. 2023 Apr;40(4):1838-1849. doi: 10.1007/s12325-023-02472-7. Epub 2023 Mar 4.

Tab. 69. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Mucherino S, et al. Cost-Effectiveness of Treatment Optimisation with Biomarkers for Immunotherapy in Solid Tumours: A Systematic Review. Cancers 2024 16:5 Article Number 995.	brak oceny CEM w raku szyjki macicy

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Richardson MT, et al. Sequential Targeted Therapy for Advanced, Metastatic, and Recurrent Cervical Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis of the Patient Journey. <i>Cancer Control</i> . 2023 Jan-Dec;30:10732748231182795. doi: 10.1177/10732748231182795.	badanie sekwencji leczenia - chorzy modelowani od pierwszej linii

9.7 Przegląd systematyczny użyteczności

W związku z tym, że model uwzględnia użyteczności stanów zdrowia (w oparciu o wyniki dedykowanego niniejszemu problemowi decyzyjnemu badania EMPOWER-Cervical 1), analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Dnia 13.05.2024 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym raku szyjki macicy.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT; AOTMiT 2016).

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły badania zawierające wartości typów użyteczności analizowanych w modelu w populacji pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym raku szyjki macicy w języku polskim lub angielskim.

Kryterium wykluczenia stanowiły badania dotyczące leczenia nefarmakologicznego, publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, brak wyników liczbowych oceny użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D oraz niespełnienie kryteriów włączenia czy specyficzne populacje chorych (wykluczano badania, w których większość populacji stanowili chorzy rasy innej niż kaukaska).

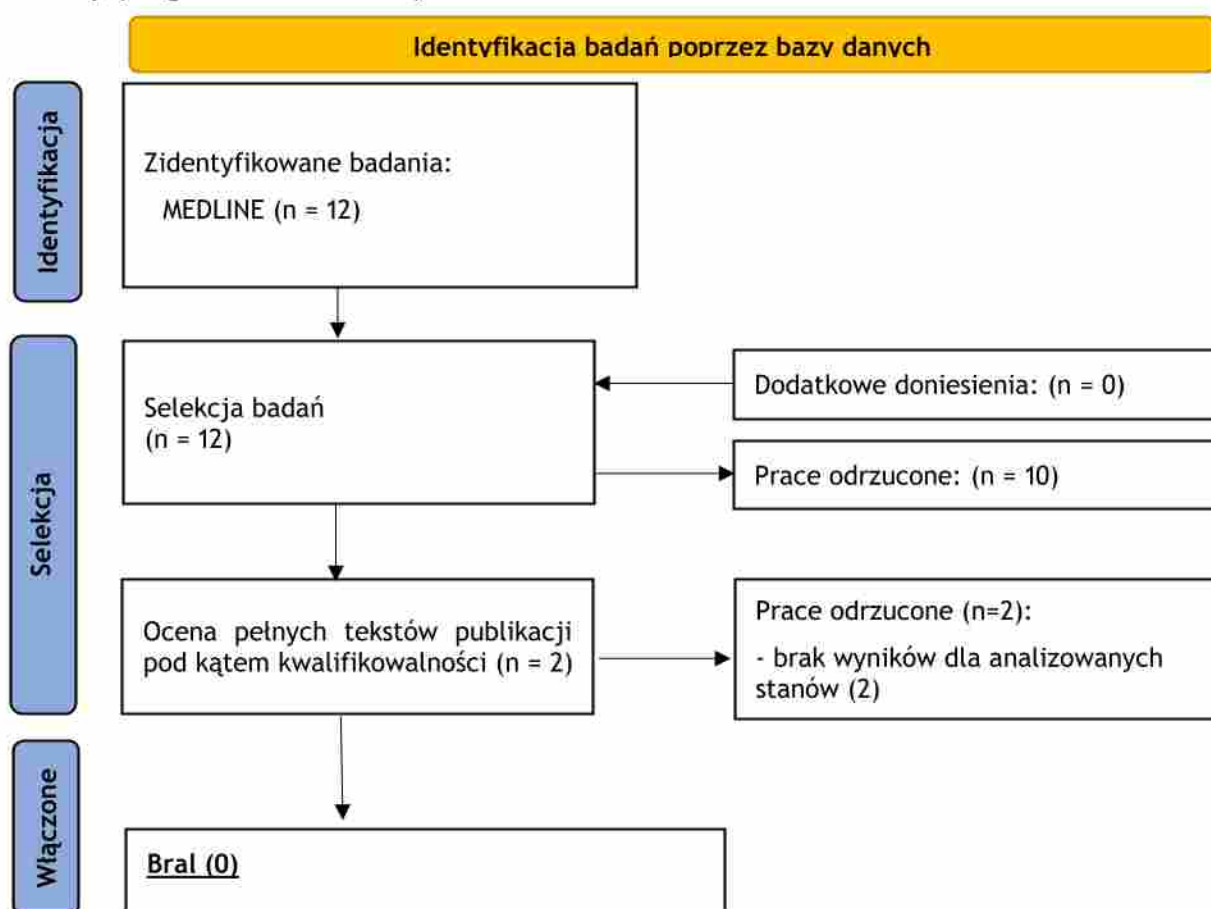
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 13.05.2024 r. nie odnaleziono prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rys. (PRISMA 2020).

Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w nawrotowym lub przerzutowym raku szyjki macicy w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 13.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms]	87 525
#2	cervical cancer	130 209

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	#1 OR #2	130 209
#4	recurrent or metastatic	2 120 285
#5	#3 AND #4	21 922
#6	EQ-5D OR EQ5D OR (EQ AND 5D) OR euroqol	18 297
#7	#8 AND #11	12

Rys. 34. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów w nawrotowym lub przerzutowym raku szyjki macicy (diagram PRISMA 2020).



Tab. 71. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	-	-

Tab. 72. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Korfage IJ, et al. Health-related quality of life in cervical cancer survivors: a population-based survey. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2009 Apr 1;73(5):1501-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1905. Epub 2008 Sep 25.	brak wyników dla analizowanych stanów (heterogeniczna populacja, brak wyników w odpowiedniej skali)
2	Marcellusi A, et al. Health utilities lost and risk factors associated with HPV-induced diseases in men and women: the HPV Italian collaborative study group. <i>Clin Ther.</i> 2015 Jan 1;37(1):156-167.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.11.002. Epub 2014 Dec 6.	brak wyników dla analizowanych stanów (heterogeniczna populacja)

9.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 73. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	5.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	5.2, 5.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	9.6	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	5.1, 5.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	5.1, 5.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	5.1, 5.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	5.1, 5.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	5.1, 5.2	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	5.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.5.1, 4.5.2, 4.5.3.4, 4.5.4, 4.5.5 (podrozdziały), 4.5.6, 4.8.1	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5.1, 4.5.2, 4.5.3 (podrozdziały), 4.5.4, 4.5.5 (podrozdziały), 4.5.6, 4.6	Tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	0, 5 (podrozdziały)	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	0, 5 (podrozdziały)	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to rządowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację rządowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	4.3	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	9.7	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	4.5.3.4, 4.5.5.1, 4.5.5.2, 4.5.5.3, 4.5.5.4, 4.5.5.5, 4.5.6, 4.8.1	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	4.5.3.1, 4.5.3.2, 4.5.3.3, 4.5.5.1, 4.5.5.2, 4.5.5.3, 4.5.5.4, 4.5.5.5, 4.5.6, 4.8.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	5.2, 5.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4.2, 5 (podrozdziały)	tak (w BC)
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4.2, 5.2	w ramach DSA (praktycznie tożsama z perspektywą NFZ)
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4.3	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	9.6, 9.7	tak
13	Ogólne adnotacje		
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak	

Spis rycin

.....	15
.....	15
.....	21
.....	23
.....	24
.....	25
.....	27
.....	28
.....	29
.....	30
.....	31
.....	32
.....	33
Rys. 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. Analiza z uwzględnieniem RSS.	61
Rys. 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICER, PLN/LYG. Analiza z uwzględnieniem RSS.	61
Rys. 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICUR. Analiza z uwzględnieniem RSS.	62
Rys. 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICER*. Analiza z uwzględnieniem RSS.	62
Rys. 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. Analiza bez uwzględnienia RSS.	64
Rys. 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICER, PLN/LYG. Analiza bez uwzględnienia RSS.	64
Rys. 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICUR. Analiza bez uwzględnienia RSS.	65
Rys. 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności dla ICER*. Analiza bez uwzględnienia RSS.	65

[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	87
[REDACTED]	99
[REDACTED]	102
[REDACTED]	107
[REDACTED]	108
[REDACTED]	108
[REDACTED]	115
[REDACTED]	116
[REDACTED]	119

Rys. 33. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy (diagram PRISMA 2020).123

Rys. 34. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów w nawrotowym lub przerzutowym raku szyjki macicy (diagram PRISMA 2020).....125

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.	9
Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena Libtayo®.	11
Tab. 3. Uwzględniona w analizie cena Libtayo® - z RSS.	12
.....	17
.....	17
.....	18
.....	19
.....	21
.....	22
.....	25
.....	26
.....	29
.....	30
Tab. 14. Podsumowanie przyjętych rozkładów w analizie.	33
.....	34
Tab. 16. Koszty nabycia cemiplimabu.*	35
Tab. 17. Dawkowanie chemioterapii.*	35
Tab. 18. Koszty jednostkowe nabycia leków wchodzących w skład koszyka terapii.	36
Tab. 19. Koszty podania leków.	37
Tab. 20. Struktura kolejnych linii leczenia.*	39
Tab. 21. Koszty kolejnych linii leczenia - perspektywa NFZ/ perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	39
Tab. 22. Jednostkowe koszty monitorowania.	40
Tab. 23. Koszty monitorowania po progresji.*	41
Tab. 24. Koszt opieki końca życia.	41
Tab. 25. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.*	42
.....	45
.....	45

.....	46
.....	46
.....	49
Tab. 31. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	50
Tab. 32. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.	53
Tab. 33. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.	54
Tab. 34. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.	55
Tab. 35. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.	55
Tab. 36. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	56
Tab. 37. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	56
Tab. 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	58
Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	59
Tab. 40. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	60
Tab. 41. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	63
Tab. 42. Wyniki analizy progowej.	66
.....	84
.....	86
.....	88
.....	88
.....	89
.....	90
.....	90
.....	91
.....	92
.....	92
Tab. 53. Zależne od wieku roczne prawdopodobieństwo zgonu w ogólnej populacji kobiet	93
.....	103
.....	106

.....	106
.....	109
.....	110
.....	111
.....	113
.....	114
.....	117
.....	118

Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 13.05.2024 r. 121

Tab. 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 13.05.2024 r. 122

Tab. 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 13.05.2024 r. 122

Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla cemiplimabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 13.05.2024 r. 122

Tab. 68. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. 123

Tab. 69. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. 123

Tab. 70. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w nawrotowym lub przerzutowym raku szyjki macicy w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.05.2024 r. 124

Tab. 71. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności. 125

Tab. 72. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności. 126

Tab. 73. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). ... 126

Piśmiennictwo

- ACS CC** American Cancer Society. Key Statistics for Cervical Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/types/cervical-cancer/about/key-statistics.html> [dostęp: 20.05.2024 r.].
- Akaike 1998** Akaike H. Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle. In: Parzen E, Tanabe K, Kitagawa G, editors. Selected Papers of Hirotugu Akaike [Internet]. New York, NY: Springer; 1998 [cited 2020 Jul 29]. p. 199-213. (Springer Series in Statistics). Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1694-0_15
- Analiza kliniczna** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 20.05.2024 r.].
- Briggs 2006** Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. USA: Oxford University Press; 2006.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2012 Oct;15(6):796-803.
- Chevalier 2016** Chevalier J, Lambert J, Floquet A, Alexandre J, Ghazi Y, Plommet N. Health State Utilities for Persistent, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in France. Value Health. 2016 Nov 1;19(7):A744.
- Chevalier 2016b** Chevalier J et al. Value Health. 2016;19:A744.
- CPI Zdrowie** Główny Urząd Statystyczny. „Zdrowie” CPI dla Zdrowie <https://bdl.stat.gov.pl/bdl/dane/podgrup/tablica> [stan na 06.05.2024 r.].
- Cromwell 2016** Cromwell I, Ferreira Z, Smith L, van der Hoek K, Ogilvie G, Coldman A, Peacock SJ. Cost and resource utilization in cervical cancer management: a real-world retrospective cost analysis. Curr Oncol. 2016 Feb;23(Suppl 1):S14-22.
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Med Care. 1997 Nov;35(11):1095-108.
- Endarti 2018** Endarti D, Riewpaiboon A, Thavorncharoensap M, Praditsitthikorn N, Hutubessy R, Kristina SA. A Comparison of EQ-5D-3L Index Scores Using Malaysian, Singaporean, Thai, and UK Value Sets in Indonesian Cervical Cancer Patients. Value Health Reg Issues. 2018 May 1;15:50-5.
- ESGO/ESTRO/ESP 2023** Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahn-Kuch D, Joly F, Kohler C, Lax S, Lorusso D, Mahantshetty U, Mathevet P, Naik R, Nout RA, Oaknin A, Peccatori F, Persson J, Querleu D, Bernabé SR, Schmid MP, Stepanyan A, Svintsitskyi V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. Virchows Arch. 2023 Jun;482(6):935-966
- EuroQol Research Foundation 2018** EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User guide, 2018 [Internet]. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>

- Fayers 2001** Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brussels: EORTC; 2001.
- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN 2022. World. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> [dostęp 08.05.2024 r.]
- GUS tablice** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. Data publikacji: 28.07.2023, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> [stan na 09.05.2024 r.].
- Hernandez-Alava eq5dmap** Hernandez-Alava M, Pudney S. eq5dmap: a command for mapping from 3-level to 5-level EQ-5D. :18.
- Hospicjum 2020** Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020. <http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf> [dostęp: 08.05.2024 r.].
- ICER 2020** Institute for Clinical and Economic Review (ICER). ICER's Reference Case for Economic Evaluations: Principles and Rationale [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 21]. Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Reference_Case_013120.pdf
- Kim 2015** Kim YJ, Munsell MF, Park JC, Meyer LA, Sun CC, Brown AJ, Bodurka DC, Williams JL, Chase DM, Bruera E, Ramondetta LM. Retrospective review of symptoms and palliative care interventions in women with advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Dec;139(3):553-8.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 20.05.2024 r.].
- Komunikaty DG L sprzedaż** Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Raport refundacyjny za styczeń-luty 2024, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 20.05.2024 r.].
- KRN raporty** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 20.05.2024 r.]
- Lang 2010** Lang HC, Chuang L, Shun SC, Hsieh CL, Lan CF. Validation of EQ-5D in patients with cervical cancer in Taiwan. *Support Care Cancer*. 2010 Oct 1;18(10):1279-86
- Latimer 2013** Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743-54.
- Libtayo ChPL** European Medicines Agency. Libtayo. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 16.05.2024 r.]
- Liu 2023** Liu K, et al. Cemiplimab as Second-Line Therapy for Patients with Recurrent Cervical Cancer: A United States-based Cost-effectiveness Analysis. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1838-1849. doi: 10.1007/s12325-023-02472-7. Epub 2023 Mar 4.

- Longworth 2014** Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Jan 18];18(9). Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta18090/>
- Moher (QUOROM) 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Moher (PRISMA) 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84.
- NCCN 2024** NCCN Guidelines. Version 3.2024. Cervical Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [dostęp 08.05.2024 r.]
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Position statement on use of the EQ-5D-5L value set for England (updated October 2019) [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l>
- NICE ID1182** NICE. Single technology appraisal. Nivolumab with ipilimumab for untreated metastatic renal cell carcinoma [ID1182]. [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-6781037437>
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 20.05.2024 r.].
- Oaknin 2022** Oaknin A, et al. Phase 3 EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: Final survival analysis. *Ann Oncol* 2022 33 Suppl7 S235-S282 101016annoncannonc1054. 2022;33(Suppl 7):S235:S282.
- Priorytety zdrowotne** Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej Warszawa, dnia 26 listopada 2021 r. Poz. 2144 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210002144/O/D20212144.pdf> [dostęp: 10.07.2023 r.]
- PRISMA 2020** PRISMA Flow Diagram, <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram> [dostęp 19.03.2024 r.].
- PTG 2015** Nowak-Markowitz E, Basta A, Kotarski J i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. *Ginekol Pol*. 2015, 86, 712-714.
- Rautalin 2018** Rautalin M, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Taari K, Jahkola T, et al. Health-related quality of life in different states of breast cancer - comparing different instruments. *Acta Oncol*. 2018 May 4;57(5):622-8.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Schwarz 1978	Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. <i>Ann Stat.</i> 1978 Mar;6(2):461-4.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <i>Dz.U.</i> 2023 poz. 2345.
Shah 2020	Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, Corman SL. Economic and Humanistic Burden of Cervical Cancer in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. <i>J Womens Health (Larchmt).</i> 2020 Jun;29(6):799-805.
Shi 2022	Shi Y, Chen J, Shi B, Liu A. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab for treatment of US patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2022 Feb;164(2):379-85.
Shiroiwa 2017	Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, et al. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. <i>Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.</i> 2017 Feb;26(2):445-53.
Simms 2019	Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Mar 1;20(3):394-407.
Singh 2023	Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, Vaccarella S. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. <i>Lancet Glob Health.</i> 2023 Feb;11(2):e197-e206.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [stan na 09.05.2024 r.].
Sung 2020	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. <i>CA Cancer J Clin.</i> 2021 May;71(3):209-49.
Tewari (EMPOWER-Cervical 1)	2022 Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, Melo AC de, Kim HS, et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Jul 1;32(7):940-1.

Thurgar 2021	Thurgar E, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab compared with chemotherapy in the US for women with previously treated deficient mismatch repair or high microsatellite instability unresectable or metastatic endometrial cancer. <i>J Med Econ.</i> 2021 Jan-Dec;24(1):675-688. doi: 10.1080/13696998.2021.1917140.
Torre 2016	Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2016 Jan 1;25(1):16-27.
Umowy NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 16.05.2024 r.].
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523).
Visible Analytics. Data on file.a	Visible Analytics. Indirect comparison of cemiplimab with treatments for recurrent, or metastatic, cervical cancer for patients who have failed prior platinum-based therapy: Feasibility Assessment for ex-US comparisons, Data on file.
Visible Analytics. Data on file.b	Visible Analytics. Indirect comparison of cemiplimab with treatments for recurrent, or metastatic, cervical cancer in patients who have failed prior platinum treatment for metastatic or recurrent cervical cancer, Data on file.
Wailoo 2017	Wailoo, A., Hernandez A., Grimm, S., Pudney, S., Gomes, M., Sadique, Z., et al. Comparing the EQ-5D-3L and 5L versions. What are the implications for cost effectiveness estimates? Decision Support Unit, SchARR, University of Sheffield; 2017.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 16.05.2024 r.].
Zhao 2014	Zhao ZM, Pan XF, Lv SH, Xie Y, Zhang SK, Qiao YL, et al. Quality of life in women with cervical precursor lesions and cancer: a prospective, 6-month, hospital-based study in China. <i>Chin J Cancer.</i> 2014 Jul;33(7):339-45.