

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

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Streszczenie	4
Wykaz skrótów i akronimów	7
1 Cel analizy.....	8
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	10
3 Metodyka	12
3.1 Populacja	12
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	17
3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	20
3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	21
3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	22
3.2 Perspektywa	22
3.3 Horyzont czasowy	22
3.4 Scenariusze porównywane	23
3.5 Analizowane koszty	24
3.5.1 Koszty nabycia leków	25
3.5.2 Koszty podania leków	27
3.5.3 Koszty kolejnych linii leczenia.....	28
3.5.4 Koszty monitorowania	30
3.5.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	32
3.6 Podsumowanie założeń i parametrów	33
3.7 Dyskontowanie	34
3.8 Analiza wrażliwości	34
3.9 Walidacja modelu	36
4 Wyniki analizy	37
4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	37
4.2 Analiza z RSS	38
4.2.1 Wariant podstawowy.....	38
4.2.2 Wariant minimalny	40
4.2.3 Wariant maksymalny	41
4.2.4 Analiza wrażliwości	43
4.3 Analiza bez RSS	44
4.3.1 Wariant podstawowy.....	44
4.3.2 Wariant minimalny	45
4.3.3 Wariant maksymalny	47

4.3.4	Analiza wrażliwości	48
5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	49
6	Aspekty etyczne i społeczne	50
7	Ograniczenia i dyskusja	51
8	Podsumowanie i wnioski końcowe	55
9	Aneks	58
9.1	Badanie ankietowe	58
1.	Oszacowania populacji docelowej	59
2.	Struktura leczenia w populacji docelowej - stan na dziś	61
3.	Prognoza przejmowania rynku	61
4.	Kolejne linie leczenia - struktura leczenia po progresji	62
9.2	Aspekty etyczne	63
9.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	65
10	Spis rysunków.....	67
11	Spis tabel	68
12	Piśmiennictwo	70

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), 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.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach programu lekowego.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem cemiplimabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia). Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania EMPOWER-Cervical 1.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (stosowanie koszyka terapii) oraz scenariusza nowego (stosowanie cemiplimabu w monoterapii).

W celu oszacowania wielkości docelowej jako punkt wyjściowy wykorzystano dane otrzymane [REDAKTOWANE] jako dane najbardziej wiarygodne. Ponadto uwzględniono dane z piśmiennictwa (badanie RWE Leath 2023 oraz RTC dla pembrolizumabu – KEYNOTE-826), dane określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda (BIA Avastin BIA Keytruda) oraz założenia Wnioskodawcy. Strukturę leczenia w ramach koszyka terapii (tj. scenariusza istniejącego) ustalono w ramach badania ankietowego przeprowadzonego [REDAKTOWANE] ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu raka szyjki macicy.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] nowych pacjentów w I roku i [REDAKTOWANE] nowych pacjentów w II roku analizy, a wielkość populacji, w której cemiplimab będzie stosowany – na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku i [REDAKTOWANE] nowych pacjentów w II roku od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez cemiplimab. Analizowano również wariant minimalny i maksymalny analizy (odpowiednio: [REDAKTOWANE]).

Koszty związane ze stosowaniem cemiplimabu szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co tydzień w każdym roku analizy).

Zmianę kosztów związanych z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowano uwzględniając bezpośrednio koszty medyczne – koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

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.

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 ■ w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Wyniki dla analizy z RSS

Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio ■).

Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio ■).

Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio ■).

Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny) największy wpływ na wyniki miało uśrednienie struktury kolejnych linii leczenia po CEM i koszyku terapii (zmniejszenie obciążeń o ok. 8-9%). Pozostałe scenariusze (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) miały mały (1-5%) lub (<1%) znikomy wpływ na wyniki analizy.

Wnioski

Finansowanie 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, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania cemiplimabu nie wymaga utworzenia nowej grupy limitowej a jedynie rozszerzenia wskazań istniejącego 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.

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.

Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CEM	cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
Q3W	co 3 tygodnie
RSA	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing agreement</i>)
RSS	schematy podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing schemes</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
ToT	czas leczenia (ang. <i>time-on-treatment</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), 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.

Przygotowana analiza daje podstawy do oceny obciążeń budżetowych dla płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku w ramach programu lekowego.

Dodatkowo analizowano potencjalne implikacje organizacyjne dla systemu ochrony zdrowia oraz aspekty etyczne i społeczne związane z uzyskaniem przez cemiplimab finansowania ze środków publicznych.

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

Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych, wskazywanych w najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2024), opcji terapeutycznych leczenia raka szyjki macicy, u dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny jako komparator dla cemiplimabu przyjęto koszyk terapii. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

Zgodnie z wynikami badania ankietowego (patrz rozdz. 9.1) koszyk terapii stanowiący komparator dla cemiplimabu obejmuje stosowanie topotekanu, irynotekanu, ponownie platyny z paklitakselem, paklitakselu, winorelbiny, gemcytabiny i udział w badaniach klinicznych.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji cemiplimabu w raku szyjki macicy oraz scenariusza nowego zakładającego refundację cemiplimabu w raku szyjki macicy w ramach programu lekowego.

Strukturę scenariusza w przypadku braku refundacji cemiplimabu określono na podstawie badania ankietowego (patrz rozdz. 3.4 i 9.1).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

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 główny	koszyk terapii*
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego - finansowanie chemioterapii (w oparciu o badanie ankietowe)
Scenariusz nowy	finansowanie cemiplimabu w ramach programu lekowego u części chorych, u pozostałych finansowanie chemioterapii (w oparciu o badanie ankietowe)
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją koszyka terapii (chemioterapii) w ramach scenariusza istniejącego oraz cemiplimabu w ramach scenariusza nowego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych • aspekty etyczne i społeczne

* 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.

2 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) (pogram 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. Wnioskowana cena preparatu Libtayo® (bez RSS).

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

* 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. Proponowana cena preparatu Libtayo® z RSS.

Zawartość opakowania, mg	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3 Metodyka

3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (Rozporządzenie MZ), analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1),
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2),
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3)

oraz szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego cemiplimab jest wskazany do stosowania w (Libtayo ChPL):

- raku kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry
Cemiplimab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*, mCSCC lub *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.
- raku podstawnocomórkowym skóry
Cemiplimab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnocomórkowym skóry (ang. *locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC lub *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. *hedgehog pathway inhibitor*, HHI).
- niedrobnokomórkowym raku płuca
Cemiplimab w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:
 - miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub

- przerzutowy NDRP.

Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NDRP.
- raku szyjki macicy

Cemiplimab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji maksymalnej dla powyższych wskazań rejestracyjnych.

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry

Wskazanie rejestracyjne dla cemiplimabu w raku kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry odpowiada wskazaniu refundacyjnemu dla cemiplimabu w programie lekowym leczenia 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). Jest to jedyny lek finansowany w tym programie. W Zleceniu nr 201/2020, na podstawie którego utworzono wspomniany program lekowy, założono osiągnięcie rozpowszechnienia docelowego dla cemiplimabu po 3 latach finansowania w ramach programu lekowego. Dane sprzedażowe dostępne są dla dwóch pierwszych lat finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego leczenia pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry – 166 pacjentów otrzymało cemiplimab w I roku i 230 w II roku od wprowadzenia do programu lekowego. Brak jest zatem jeszcze danych dla roku od którego zakładano stabilizację. Według Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Wiesława Bała, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniosłaby w 1. roku - 130 osób, w 2. roku - 200 osób, natomiast w 3. roku - 300 osób (AWA do Zlecenia nr 201/2020; AOTMiT BIP). Niewielkie różnice między opinią eksperta a danymi sprzedażowymi NFZ dla I i II roku mogą wynikać z przesunięcia faktycznego funkcjonowania programu w stosunku do jego utworzenia. Program został utworzony w listopadzie 2021 r., a sprzedaż odnotowano dopiero w 2022 r. - zgodnie z Komunikatami sprzedażowymi NFZ sprzedaż cemiplimabu odnotowano właściwie dopiero od marca (w styczniu nie było sprzedaży cemiplimabu, a w lutym pomijalna - w wysokości mniejszej niż połowa ówczesnej ceny oficjalnej pojedynczego opakowania cemiplimabu; Komunikaty DGL sprzedaż). Przyjęto zatem, że w III roku funkcjonowania programu liczba chorych leczonych w II roku wzrosnie o 50% zgodnie z oszacowaniami podanymi przez eksperta a następnie nastąpi stabilizacja.

Tab. 4. Liczebność populacji leczonych cemiplimabem w raku kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry.

Rok	Liczebność populacji	Źródło
2022	116	Uchwały Rady NFZ
2023	236	Uchwały Rady NFZ
2024	354	wzrost III do II rok wg eksperta (AWA do Zlecenia nr 201/2020)
2025	354	stabilizacja (BIA do Zlecenia nr 201/2020)
2026	354	stabilizacja (BIA do Zlecenia nr 201/2020)

Rak podstawnokomórkowy skóry

Liczebność populacji z rakiem podstawnokomórkowym skóry przybliżono na podstawie liczebności populacji leczonej w ramach programu lekowego B.88 dotyczącego leczenia pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10: C44). Cemiplimab refundowany jest w tym programie od maja 2023 r. w leczeniu pacjentów z zastosowaniem immunoterapii (cemiplimab), u których stwierdzono progresję choroby lub nietolerancję w trakcie terapii inhibitorem szlaku Hedgehog. Poza cemiplimabem, w programie tym finansowany jest również wismodegib w I linii leczenia zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry - dokładniej u pacjentów z zastosowaniem inhibitora szlaku Hedgehog (wismodegib), u których stwierdzono progresję po radioterapii lub u których występują przeciwwskazania do radioterapii. W związku z finansowaniem cemiplimabu w tym programie od maja 2023 r., dostępne są dla niego dane sprzedażowe jedynie za rok 2023 - leczonych cemiplimabem było 6 chorych w pierwszej połowie roku 2023 (tj. niepełne półrocze refundacji) oraz 22 chorych łącznie w 2023 r. (Uchwały Rady NFZ). Wismodegib z kolei finansowany jest z przerwami już od 2017 r. Biorąc pod uwagę pełne lata refundacji po ponownym objęciu go refundacją w marcu 2019 r., tj. lata 2020-2023 widać, że tempo przyrostu spadło w ostatnim roku. Założono zatem stabilizację rynku i oszacowano jaki odsetek chorych po leczeniu wismodegibem otrzyma cemiplimab w oparciu o dane z 2023 r. (uwzględniono stosunek z II półrocza w związku z niepełnym I półroczem sprzedaży cemiplimabu).

Tab. 5. Liczebność populacji leczonych cemiplimabem w raku podstawnokomórkowym skóry.

Rok	Liczebność populacji	Źródło
Liczba chorych leczona wismodegibem	267 w roku 2024 i kolejnych	założono stabilizację sprzedaży wismodegibu w oparciu o dane sprzedażowe (2020 r. - 131 pacjentów, 2021 r. - 153 pacjentów, 2022 r. - 225 pacjentów, 2023 r. - 267 pacjentów) - Uchwały Rady NFZ
Odsetek chorych leczonych cemiplimabem	23%	jak dla pełnej II połowy roku 2023 - Uchwały Rady NFZ
Liczba chorych leczonych cemiplimabem	62 w roku 2024 i kolejnych	obliczone z powyższych

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Liczebność populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oszacowano przy wykorzystaniu podejścia i założeń ze Zlecenia nr 77/2022 dla cemiplimabu (AOTMiT BIP). Poszczególne kroki szacowania populacji z NDRP obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Liczebność populacji leczonych cemiplimabem w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Parametr	Liczebność populacji			Źródło
	2024	2025	2026	
Liczba chorych z rakiem płuca	22296	22364	22432	prognoza w oparciu o trend liniowy wyznaczony z danych KRN (za lata 1999-2021; KRN raporty)
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca	83%			zgodnie z Raportem KRN
	18 505	18 562	18 618	obliczone z powyższych
Chorzy z IIIb/IIIc i IV*	67,24%			Barni 2015, Carrato 2014, Aberle 2013 - jak w BIA Keytruda / AWA 062/2017
	12 443	12 481	12 519	obliczone z powyższych
Testowanie w kierunku aberracji genów EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1	83%			założenie jak w BIA Keytruda NP 2019 - Zlecenie nr 131/2019
	10 328	10 359	10 391	obliczone z powyższych
Chorzy bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1	85,4%			jak w BIA Opdivo 2020 (Zlecenie nr 39/2021)
	8 820	8 847	8 874	obliczone z powyższych
Testowanie w kierunku ekspresji PD-L1	83%			jak w BIA Keytruda NP 2019 (Zlecenie nr 131/2019)
	7 320	7 343	7 365	obliczone z powyższych
Ekspresja PD-L1	≥ 50% 26,6%/ ≥ 1% 53,5%			Dietel 2019 - subpopulacja bez mutacji EGFR/ALK
≥ 50%	1 947	1 953	1 959	obliczone z powyższych
≥ 1%	3 915	3 927	3 939	obliczone z powyższych
Chorzy z ECOG 0-1**	74,6%			średnia ważona dla chorych ze stopniem IIIB/IV choroby z publikacji zastosowanych w BIA Opdivo 2021; BIA Keytruda SCC 2019; BIA Keytruda NP 2019***
- subpopulacja z ekspresją PD-L1 ≥ 50%	1 453	1 457	1 461	obliczone z powyższych
- subpopulacja z ekspresją PD-L1 ≥ 1%	2 920	2 929	2 938	obliczone z powyższych

* IIIb/IIIc odpowiada miejscowo zaawansowanemu NDRP, pacjentom nie kwalifikującym się do radykalnej chemioradioterapii a IV - przerzutowemu NDRP; ** zgodnie z kryterium włączenia do programu lekowego; *** Barni 2015, Carrato 2014, Cortellini 2018, Czyżykowski 2016, Lee 2018 /de Castro 2017, Peters 2017, Schuette 2015.

Rak szyjki macicy

Wskazanie rejestracyjne dla cemiplimabu w leczeniu raka szyjki macicy odpowiada wskazaniu wnioskowanemu - szczegółowe oszacowania populacji patrz rozdz. 3.1.2. Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia cemiplimabem oszacowano na [REDACTED]

Całkowita populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Podsumowanie liczebności całkowitej populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji (I-II rok horyzontu czasowego)	Źródło
Rak kolczystokomórkowy skóry (płaskonabłonkowy)	354 obecnie oraz w I i II roku niniejszej analizy	prognoza liczebności z Uchwał Rady NFZ wg założeń przyjętych w oparciu o Zlecenie nr 201/2020 (AWA i BIA)
Rak podstawnokomórkowy skóry (płaskonabłonkowy)	62 obecnie oraz w I i II roku niniejszej analizy	w oparciu o dane sprzedażowe dla wismodegibu i cemiplimabu w programie lekowym B.88 (Uchwały Rady NFZ)
Niedrobnokomórkowy rak płuca - miejscowo zaawansowany (stopień IIIb/IIIc) oraz przerzutowy (stopień IV)	obecnie oraz w I i II roku odpowiednio dla chorych z PD-L1 \geq 50%: 1 453, 1 457, 1 461, a dla chorych z PD-L1 \geq 1%: 2 920, 2 929, 2 938	analogicznie jak w zleceniu nr 77/2022 - KRN raporty, Raport KRN, BIA Opdivo 2020, VIA Keytruda NP. 2019, BIA Keytruda SCC 2019, różne publikacje (patrz Tab. 6)
Rak szyjki macicy	obecnie oraz w I i II roku odpowiednio: [REDACTED]	patrz rozdz. 3.1.2. - Pismo NFZ, BIA Avastin, BIA Keytruda, KEYNOTE-826, Leath 2023, badanie ankietowe
RAZEM	obecnie oraz w I i II roku odpowiednio [REDACTED]	

3.1.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorosłe pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

W celu oszacowania wielkości docelowej jako punkt wyjściowy wykorzystano dane [REDAKTOWANE] jako dane najbardziej wiarygodne. Ponadto uwzględniono dane z piśmiennictwa (badanie RWE Leath 2023 oraz RTC dla pembrolizumabu – KEYNOTE-826), dane określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda (BIA Avastin BIA Keytruda) oraz założenia Wnioskodawcy zweryfikowane w ramach badania ankietowego [REDAKTOWANE] ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu raka szyjki macicy (patrz rozdz. 9.1 - na moment tworzenia analizy BIA brak było danych od NFZ, stąd sposób szacowania musiał być inny, oparty na dostępnych na tamten czas, mniej wiarygodnych danych - [REDAKTOWANE]).

Szacunki rozszerzono o rok 2023 w związku z tym, że część parametrów na kolejne lata wynika z liczebności z poprzednich lat (np. liczba pacjentek z I linii, które rozpoczęły leczenie II czy III linii wyliczana jest z liczby pacjentek z I linii z roku poprzedniego).

Liczebność populacji docelowej dla CEM oszacowano na [REDAKTOWANE]

Kroki szacowania populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Liczebność populacji docelowej.

Parametr			Poprzedni (2023)	Obecnie (2024)	ROK I (2025)	ROK II (2026)	Źródło
Liczba chorych z rakiem szyjki macicy leczonych dowolnym schematem chemioterapii			■	■	■	■	■
Podział chorych na linie leczenia (sytuacja bez PEM)							
I linia	66,3%	■	■	■	■	odsetki oszacowano w oparciu o Leath 2023	
II linia	25,4%	■	■	■	■		
III linia	8,3%	■	■	■	■		
Kwalifikacja do leczenia pembrolizumabem (chore wykluczone z dalszych obliczeń)**							
Łączna liczb chorych kwalif. o CHT z ECOG 0-1		nie dotyczy (2023 r. PEM nie był refundowany w CC)	75,1%			określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda	
■			■	■	■	■	
% pacjentek z CC z PD-L1			89%			RTC dla pembrolizumabu, KEYNOTE-826	
Liczba chorych leczonych PEM			0	■	■	■	oszacowanie z powyższych
Podział chorych na linie z korektą o PEM							

Parametr		Poprzedni (2023)	Obecnie (2024)	ROK (2025)	ROK (2026)	Źródło
Liczba chorych leczonych CHT w I linii (łącznie liczba pomniejszona o chore leczone PEM)		■	■	■	■	oszacowanie z powyższych
Chore z I linii, które rozpoczęły leczenie II linii	38,3%	■	■	■	■	Leath 2023 - % pacjentów z I linii, którzy rozpoczęli leczenie drugiej / trzeciej linii
Chore z I linii, które rozpoczęły leczenie III linii	12,4%	■	■	■	■	
Kwalifikacja do leczenia CEM						
II i III linia leczonych CHT łącznie [^]		■	■	■	■	suma 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

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

■; ^ założono, że cała chemia jest oparta o związki platyny (w oparciu o wytyczne PTGO 2021);

3.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

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

- leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) (program lekowy B.6); od stycznia 2023 r.; wskazanie dla CEM: w monoterapii w NDRP do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 \geq 50%;
- leczenie pacjentów chorych na raka podstawnocomórkowego skóry (ICD-10: C44) (program lekowy B.88); od maja 2023 r.; wskazanie dla CEM: pacjenci z rakiem podstawnocomórkowym skóry, u których stwierdzono progresję choroby lub nietolerancję w trakcie terapii inhibitorem szlaku Hedgehog;
- leczenie pacjentów chorych na kolczystocomórkowego 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); od listopada 2021 r.; wskazanie dla CEM: rak kolczystocomórkowy skóry z przerzutami lub w stadium miejscowo-zaawansowanym, przy braku kwalifikacji do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Liczbę chorych leczonych cemiplimabem w tych programach zgodnie ze sprawozdaniami z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Liczebność w kolejnych latach odpowiada liczebności przedstawionej w rozdz. 3.1.1 - patrz Tab. 4, Tab. 5 i Tab. 6, tj. z pominięciem raka szyjki macicy, w którym cemiplimab nie jest obecnie refundowany.

Tab. 9. Liczba chorych leczonych cemiplimabem w ramach programów lekowych (Uchwały Rady NFZ).

Program lekowy	2022*	2023
B.6: leczenie chorych na raka płuca	-	91
B.88: leczenie pacjentów chorych na raka podstawnocomórkowego skóry	-	22
B.125: leczenie pacjentów chorych na kolczystocomórkowego raka skóry	116	236

* pomimo wprowadzenia cemiplimabu do programu lekowego B.125 od listopada 2021 r. w 2021 r. nie było jeszcze chorych leczonych cemiplimabem w tym programie.

Tab. 10. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana - prognoza na kolejne lata.*

Wskazanie	Obecnie (2024)	I rok (2025)	II rok (2026)
Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca - PD-L1 \geq 50%/ PD-L1 \geq 1%	1 453/ 2 920	1 457/ 2 929	1 461/ 2 938
Leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry	62	62	62
Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry	354	354	354
SUMA	3 336	3 345	3 354

* patrz rozdz. 3.1.1 (pominięto raka szyjki macicy, w którym cemiplimab nie jest obecnie refundowany).

3.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wielkość populacji docelowej dla CEM oszacowano na [REDACTED] (patrz rozdz. 3.1.2).

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie założeń Wnioskodawcy, zgodnie z którymi [REDACTED] chorych z populacji docelowej będzie leczonych realnie cemiplimabem w ramach programu lekowego w kolejnych latach analizy - patrz tabela poniżej. Parametr ten jest związany z największą niepewnością i analizowano jego odchylenie [REDACTED] w ramach wariantów minimalnego i maksymalnego analizy.

W związku z powyższym liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na [REDACTED] (nowi pacjenci) od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez cemiplimab - patrz tabela poniżej.

Tab. 11. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Szacowanie populacji	I rok	II rok
Populacja docelowa, N	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych leczonych cemiplimabem	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych leczonych cemiplimabem, n	[REDACTED]	[REDACTED]

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet; MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet; * BC (MIN-MAX); [REDACTED] ** potwierdzone w badaniu ankietowym (patrz rozdz. 9.1).

3.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 12. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla cemiplimabu.

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	■	3.1.1
populacja docelowa wskazana we wniosku	■	■	3.1.2
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	3 345	3 354	3.1.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	■	■	3.1.4

* BC (MIN-MAX).

3.2 Perspektywa

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 praktycznie tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Wyjątek stanowi koszt gemcytabiny (patrz rozdz. 3.5.1), 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.

3.3 Horyzont czasowy

Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją, wynosi 2 lata (Art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy refundacyjnej; Ustawa refundacyjna), w związku z czym wszystkie dalsze oszacowania populacyjne i kosztowe przedstawiono w horyzoncie pierwszych pełnych lat od daty rozpoczęcia finansowania wnioskowanej interwencji (przyjęto, że będą to lata 2025 i 2026).

Ze względu na zaawansowaną postać choroby oraz założenie ułatwionego dostępu do leku w ramach finansowania terapii w ramach programu lekowego, krótki (2-letni) horyzont czasowy

będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku zmiany sposobu finansowania leku ze środków publicznych.

Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTM (Rozporządzenie MZ, AOTMiT 2016).

3.4 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w populacji docelowej (brak kosztów dla NFZ lub pacjenta);¹
- scenariusza nowego - finansowanie cemiplimabu w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego.²

Wielkość populacji chorych leczonych cemiplimabem w ramach programu lekowego oszacowano na 325 (260-390) nowych pacjentów w I roku i 241 (192-289) nowych pacjentów 1 II roku analizy (patrz rozdz. 3.1.2 i 3.1.4) - scenariusz nowy. W scenariuszu istniejącym chorzy ci będą stosowali koszyk terapii określony w badaniu ankietowym przeprowadzonym w grupie 10 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu raka szyjki macicy (patrz rozdz. 9.1; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie). 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 - patrz tabela poniżej. Przyjęto założenie, potwierdzone w badaniu ankietowym, że cemiplimab będzie zastępował te terapie proporcjonalnie do ich udziału.

Tab. 13. Skład koszyka terapii stosowanych w Polsce w docelowej populacji (badanie ankietowe*).

Uwzględnione terapie**	Odsetek pacjentów przyjmujących terapię
Topotekan	■
Irynotekan	■
Ponownie platyna z paklitakselem	■
Paklitaksel jeśli nie był stosowany w I linii	■

¹ Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

² Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

Uwzględnione terapie**	Odsetek pacjentów przyjmujących terapię
Winorelbina	■
Gemcytabina	■
Udział w badaniach klinicznych	■

* Badanie ankietowe zostało przeprowadzone [redacted] ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentek chorych na raka szyjki macicy (afiliacje ekspertów zebrano w osobnym dokumencie); ** ankietowani wskazali na brak stosowania pemetreksedu.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Tab. 14. Struktura scenariusza istniejącego i nowego.

	Scenariusz istniejący (koszyk terapii)		Scenariusz nowy (cemiplimab)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczebność populacji, n*	■	■	■	■

* BC (MIN-MAX), wartości zaokrąglone.

3.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna) – wzrost kosztów związany z leczeniem chorych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników kosztów dla odpowiednich schematów w I i II roku modelu ekonomicznego przy założeniu braku dyskontowania (opis modelu patrz Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.³ Bezpośrednie koszty medyczne uwzględnione w modelu obejmowały:

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

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co 1 tydzień zgodnie z długością cyklu w modelu – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy).

³ Konserwatywnie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 10 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.

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.

3.5.1 Koszty nabycia leków

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. 2, wynosi zatem 19 656,22 PLN w przypadku analizy bez RSS i ██████ w przypadku analizy z RSS.

Tab. 15. 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. 2.

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. 16. 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)		
winorelbina	30	mg/m ²	21	2 (1. i 8.)		
platyna z 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 czasu leczenia (ang. *time-on-treatment*, 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 wyniki⁴.

⁴ Odchylenie kosztów jednostkowych poszczególnych chemioterapii wpływa również na koszty leczenia kolejnych linii.

Tab. 17. 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
cisplatyna	0,49 (SA 0,44-0,54)	średni koszt wg Komunikatów DGL

3.5.2 Koszty podania leków

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)⁵ 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).

⁵ Ponieważ leki te podawane są w ciągu 10-90 min zgodnie z odpowiednimi ChPL.

Tab. 18. 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)
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 topotekaniem)	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 topotekaniem)	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.

3.5.3 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. 16 w rozdz. 3.5.1 oraz rozdz. 3.5.2) a [REDACTED]

[REDACTED]. Koszty BSC (najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*) 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. 19. Struktura kolejnych linii leczenia.*

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

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

[REDACTED] ^ 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 odchylono o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne; patrz rozdz. 3.5.1) w celu sprawdzenia ich wpływu na wyniki - dotyczy to zarówno komparatora (koszyka terapii) jak i leczenia po progresji (w ramieniu CEM i komparatora).

Tab. 20. 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. 3.5.1; ** poza CHT podawaną kilka dni pod rząd; *** patrz rozdz. 3.5.2.

3.5.4 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. 21. 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 przerwali leczenie interwencją lub komparatorem przed progresją, BSC)	74,27 PLN (44,00 pkt x 1,69 PLN/pkt***)	Zarządzenia Prezesa NFZ (W11 - wizyta specjalistyczna 1-go typu wg Zarządzenia nr 57/2023/DSOZ) i Umowy NFZ (wycena punktu); założono raz na miesiąc	17,08
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. 3.5.3).

Tab. 22. 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. 19 i Tab. 21

* 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. 23. 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.

3.5.5 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 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. 24. 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

Zdarzenie niepożądane*	Koszt zdarzenia**, PLN	Źródło
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 Analiza ekonomiczna)

* Uwzględniono ZN występujące z co najmniej 5% częstością w którymkolwiek ramieniu badania; ** także 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).

3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- przyjęto 2-letni horyzont czasowy;
- liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane [REDAKTOWANE], dane z piśmiennictwa, dane określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda oraz założenia Wnioskodawcy; strukturę leczenia w ramach scenariusza istniejącego i nowego oszacowano na podstawie stanowiska [REDAKTOWANE] ekspertów w dziedzinie onkologii (patrz rozdz. 9.1, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.4 i 3.4);
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co tydzień – dotyczy zarówno chorych wchodzących do Analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);
- ze względu na brak danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie przeciętnego czasu leczenia w programie lekowym oraz dostępność kolejnych linii leczenia, w modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano założenia i wyniki (niezdyskontowane) analizy ekonomicznej; parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania EMPOWER-Cervical 1 (Tewari 2022);
- zmianę kosztów związaną z rozszerzeniem istniejącego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia);
- w analizie uwzględniono: koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi;
- analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ (oraz z perspektywy NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości);
- do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród [REDAKTOWANE] 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;
- 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).

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

3.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.1.2). Ponadto analizowano warianty analizy wrażliwości jak w analizie ekonomicznej (z pominięciem wariantów nie mających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak alternatywne wartości użyteczności, dyskontowanie czy horyzont czasowy).

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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4.

Tab. 25. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
MIN	Liczebność populacji leczonych cemiplimabem - wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.4
MAX	Liczebność populacji leczonych cemiplimabem - wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.4
SA 1	data odcięcia danych (dotyczy OS)	[REDACTED]	[REDACTED]	5.2 AE
SA 2	rozkład OS	[REDACTED]	[REDACTED]	4.5.3.1 AE
SA 3	rozkład PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	4.5.3.2 AE
SA 4	rozkład ToT	[REDACTED]	[REDACTED]	4.5.3.3 AE
SA 5	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)	3.5.1

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 6			zwiększenie o 10% w związku z możliwymi niewielkimi wahaniami cen (założenie arbitralne)	
SA 7	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	3.5.2
SA 8			podanie w ambulatorium	
SA 9	koszty kolejnych linii leczenia	struktura (odsetki) inne w ramieniu CEM i koszyka terapii	uśredniona (taka sama) struktura (odsetki) w ramieniu CEM i koszyka terapii	3.5.3
SA 10	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)	3.5.4
SA 11	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)	3.5.4
SA 12			co 3 mies. (skrajna wartość podana w Zarządzeniu Prezesa NFZ)	
SA 13	koszty opieki terminalnej	uwzględnione	pominięte	3.5.4
SA 14	koszty leczenia ZN	uwzględnione	pominięte	3.5.5
SA 15	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)	3.2, 3.5.1

AE - analiza ekonomiczna (osoby dokument); PFS - przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ToT - czas leczenia (ang. *time-on-treatment*).

3.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych cemiplimabu (CEM) 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. Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS), jak i bez jego uwzględnienia (bez RSS).

4.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Wnioskowane jest finansowanie 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 ramach szacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ liczebność docelowej populacji chorych i strukturę leczenia w kolejnych latach analizy przyjęto jak dla scenariusza istniejącego (założenie).

Aktualne roczne wydatki NFZ odpowiadają zatem kosztom oszacowanym dla scenariusza istniejącego – patrz tabela poniżej. Obecnie cemiplimab nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu w Polsce, stąd brak jest składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii. Dodatkowo przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na **7,7 mln PLN w I roku i 8,9 mln PLN w II roku analizy** (koszty zbliżone z perspektywy NFZ oraz perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) – patrz tabela poniżej.

Tab. 26. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.*

Kategoria kosztu	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ i pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków w ramach koszyka terapii	368 123	385 160	374 927	392 366
Koszty podania leków w ramach koszyka terapii	3 077 081	3 222 326	3 077 081	3 222 326
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 553 422	1 148 847	1 553 422	1 148 847
Koszty monitorowania przed progresją**	198 244	220 450	198 244	220 450
Koszty monitorowania po progresji***	966 997	2 108 427	966 997	2 108 427
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1 526 363	1 800 978	1 544 755	1 822 679
Łączne koszty	7 690 231	8 886 189	7 715 427	8 915 096

* dotyczy 325 chorych w I roku i 241 chorych w II roku; brak kosztu cemiplimabu; ** w tym koszty monitorowania na leczeniu i po leczeniu przed progresją; *** w tym koszty opieki końca życia.

4.2 Analiza z RSS

4.2.1 Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, leczonych cemiplimabem w scenariuszu nowym lub koszykiem terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na [REDACTED].

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 7,7 mln PLN i 8,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu cemiplimabu wyniesie odpowiednio [REDACTED]).

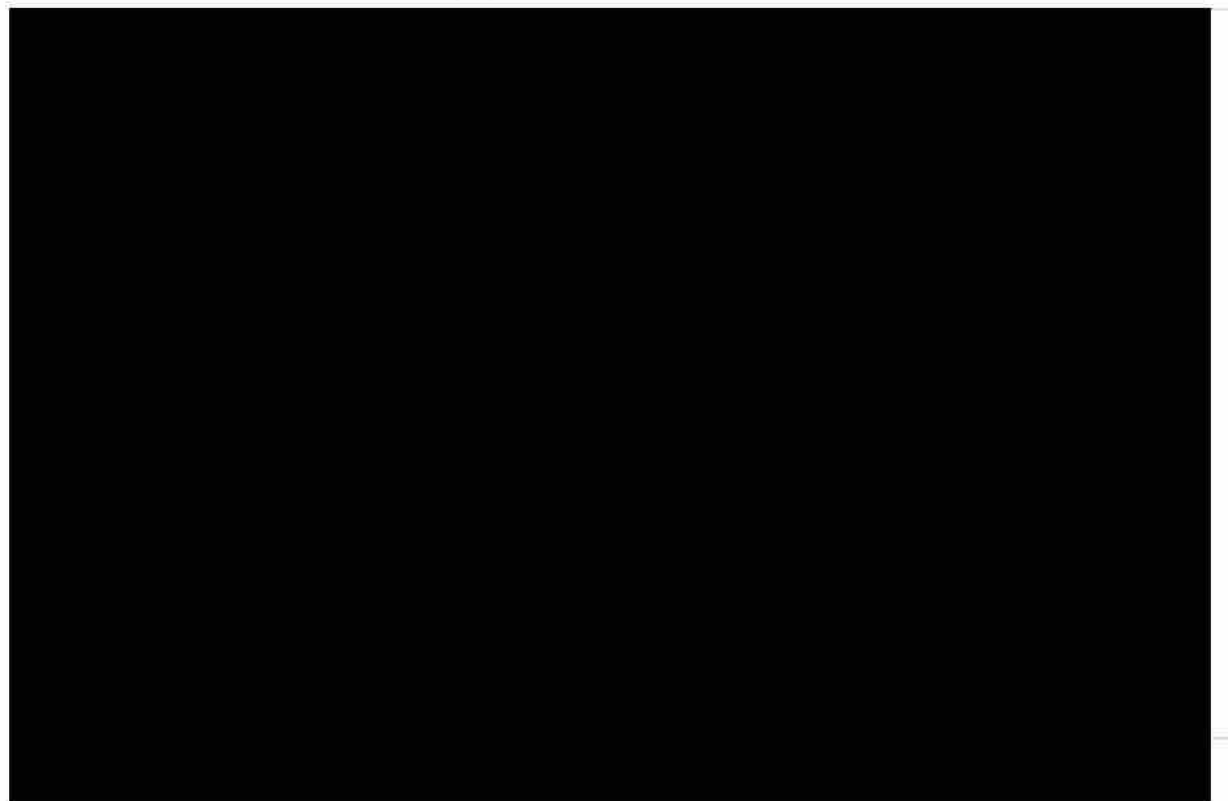
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	368 123	385 160	████████	████████	████████	████████
Koszty podania leków	3 077 081	3 222 326	826 272	1 075 782	-2 250 809	-2 146 543
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 553 422	1 148 847	895 869	662 548	-657 554	-486 300
Koszty monitorowania przed progresją	198 244	220 450	479 014	655 806	280 769	435 356
Koszty monitorowania po progresji	966 997	2 108 427	797 696	1 802 282	-169 301	-306 145
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1 526 363	1 800 978	2 682 940	3 221 805	1 156 577	1 420 826
Koszty łączne	7 690 231	8 886 189	████████	████████	████████	████████
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0	████████	████████	████████	████████

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.2 Wariant minimalny

W wariacie minimalnym analizy liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, leczonych cemiplimabem w scenariuszu nowym lub koszykiem terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na [REDACTED] analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 6,2 mln PLN i 7,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu cemiplimabu wyniesie odpowiednio [REDACTED]).

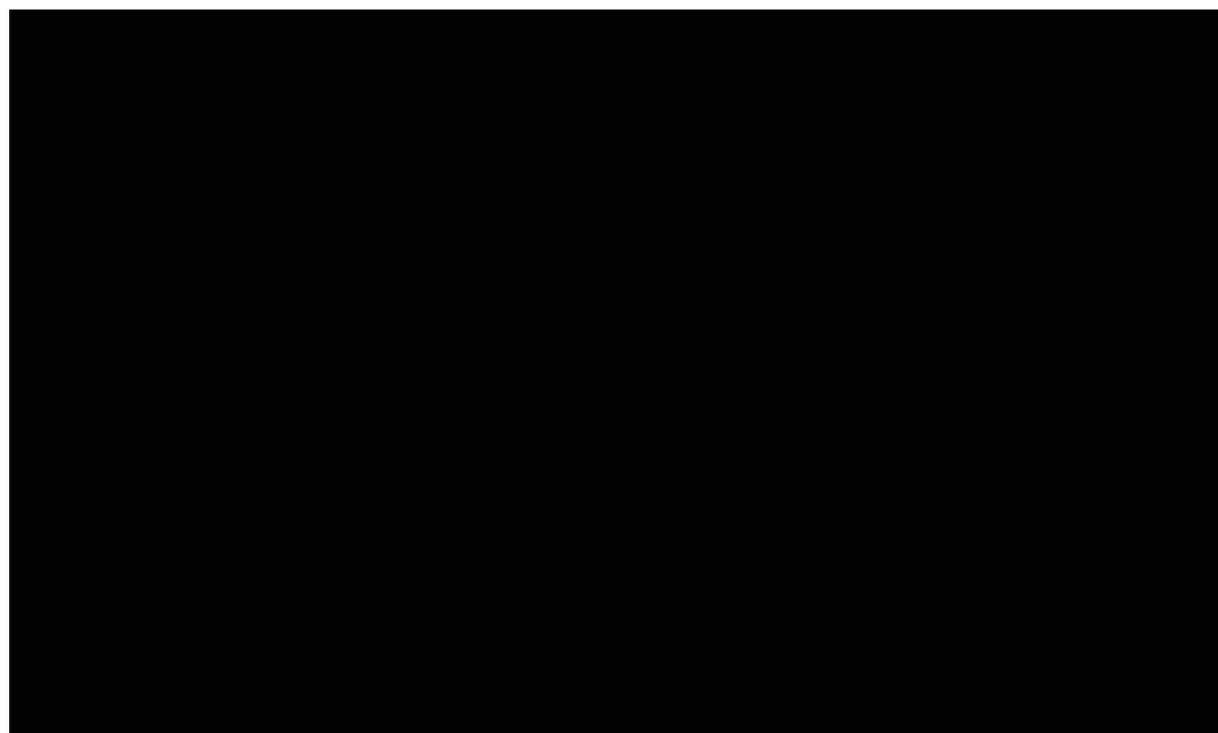
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	294 499	308 128	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	2 461 665	2 577 861	661 018	860 626	-1 800 647	-1 717 235
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 242 738	919 078	716 695	530 038	-526 043	-389 040
Koszty monitorowania przed progresją	158 596	176 360	383 211	524 645	224 615	348 285
Koszty monitorowania po progresji	773 597	1 686 742	638 157	1 441 826	-135 440	-244 916
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1 221 091	1 440 783	2 146 352	2 577 444	925 262	1 136 661
Koszty łączne	6 152 185	7 108 951	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym analizy liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, leczonych cemiplimabem w scenariuszu nowym lub koszykiem terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na [REDACTED] analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 9,2 mln PLN i 10,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu cemiplimabu wyniesie odpowiednio [REDACTED]).

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	441 748	462 191	████████	████████	████████	████████
Koszty podania leków	3 692 497	3 866 791	991 527	1 290 939	-2 700 971	-2 575 852
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 864 107	1 378 617	1 075 042	795 057	-789 064	-583 560
Koszty monitorowania przed progresją	237 893	264 541	574 817	786 968	336 923	522 427
Koszty monitorowania po progresji	1 160 396	2 530 113	957 235	2 162 738	-203 161	-367 374
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1 831 636	2 161 174	3 219 529	3 866 166	1 387 892	1 704 992
Koszty łączne	9 228 277	10 663 427	████████	████████	████████	████████
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0	████████	████████	████████	████████

Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.



4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na wyniki miała zmiana liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny analizy). Z pozostałych scenariuszy uśrednienie struktury kolejnych linii leczenia po CEM i koszyku terapii (SA 9) miało mały wpływ na wyniki (5-10%) a pozostałe scenariusze (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) miały niewielki (1-5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC		-		-
MIN		-20,0%		-20,0%
MAX		20,0%		20,0%
SA 1		0,1%		-0,3%
SA 2		0,1%		-0,1%
SA 3		3,4%		4,1%
SA 4		-0,3%		0,6%
SA 5		0,1%		0,1%
SA 6		-0,1%		-0,1%
SA 7		2,9%		2,8%
SA 8		-2,9%		-2,8%
SA 9		-9,1%		-8,0%
SA 10		0,7%		0,7%
SA 11		-1,0%		-0,6%
SA 12		0,3%		0,2%
SA 13		1,2%		1,7%
SA 14		4,2%		2,2%
SA 15		-0,1%		-0,1%

4.3 Analiza bez RSS

4.3.1 Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, leczonych cemiplimabem w scenariuszu nowym lub koszykiem terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na [REDACTED] analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 7,7 mln PLN i 8,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 39,0 mln PLN i 50,8 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu cemiplimabu wyniesie odpowiednio 33,3 mln PLN i 43,3 mln PLN).

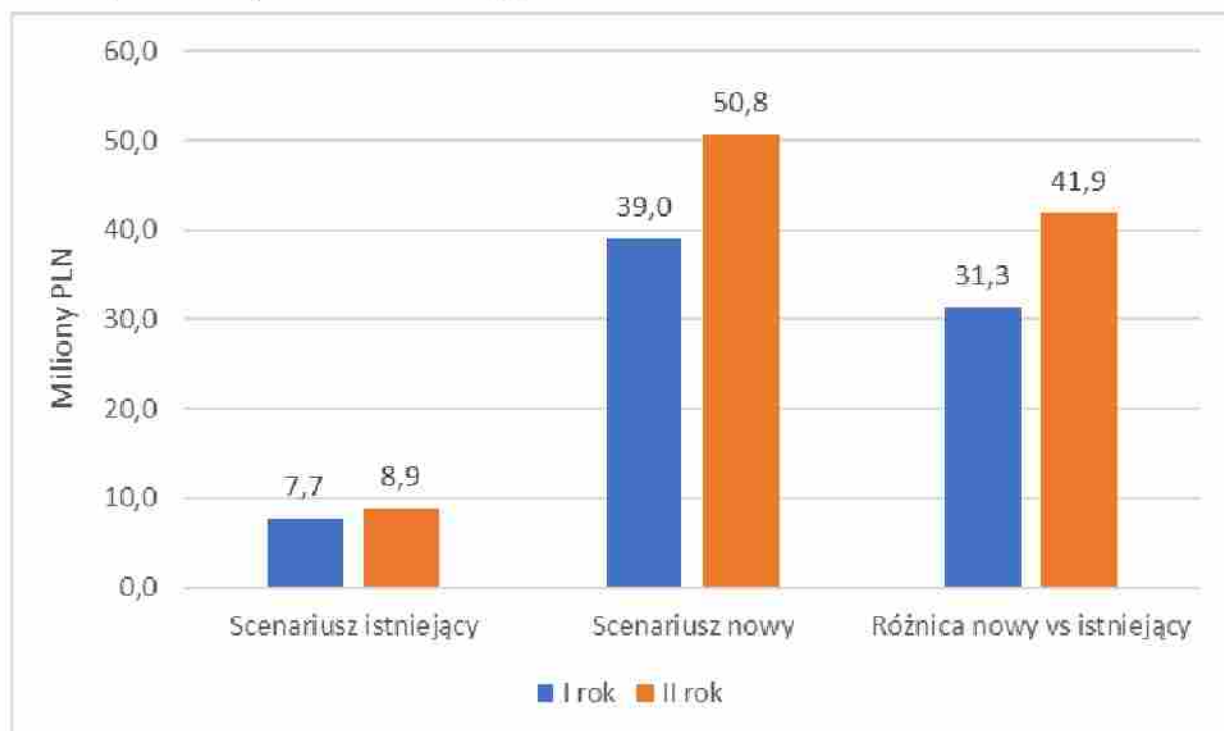
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 31,3 mln PLN i 41,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	368 123	385 160	33 295 060	43 349 202	32 926 936	42 964 043
Koszty podania leków	3 077 081	3 222 326	826 272	1 075 782	-2 250 809	-2 146 543
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 553 422	1 148 847	895 869	662 548	-657 554	-486 300
Koszty monitorowania przed progresją	198 244	220 450	479 014	655 806	280 769	435 356
Koszty monitorowania po progresji	966 997	2 108 427	797 696	1 802 282	-169 301	-306 145
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1 526 363	1 800 978	2 682 940	3 221 805	1 156 577	1 420 826
Koszty łączne	7 690 231	8 886 189	38 976 851	50 767 426	31 286 620	41 881 237
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0	33 295 060	43 349 202	33 295 060	43 349 202

Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.2 Wariant minimalny

W wariacie minimalnym analizy liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, leczonych cemiplimabem w scenariuszu nowym lub koszykiem terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na [REDACTED] analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 6,2 mln PLN i 7,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 31,2 mln PLN i 40,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu cemiplimabu wyniesie odpowiednio 26,6 mln PLN i 34,7 mln PLN).

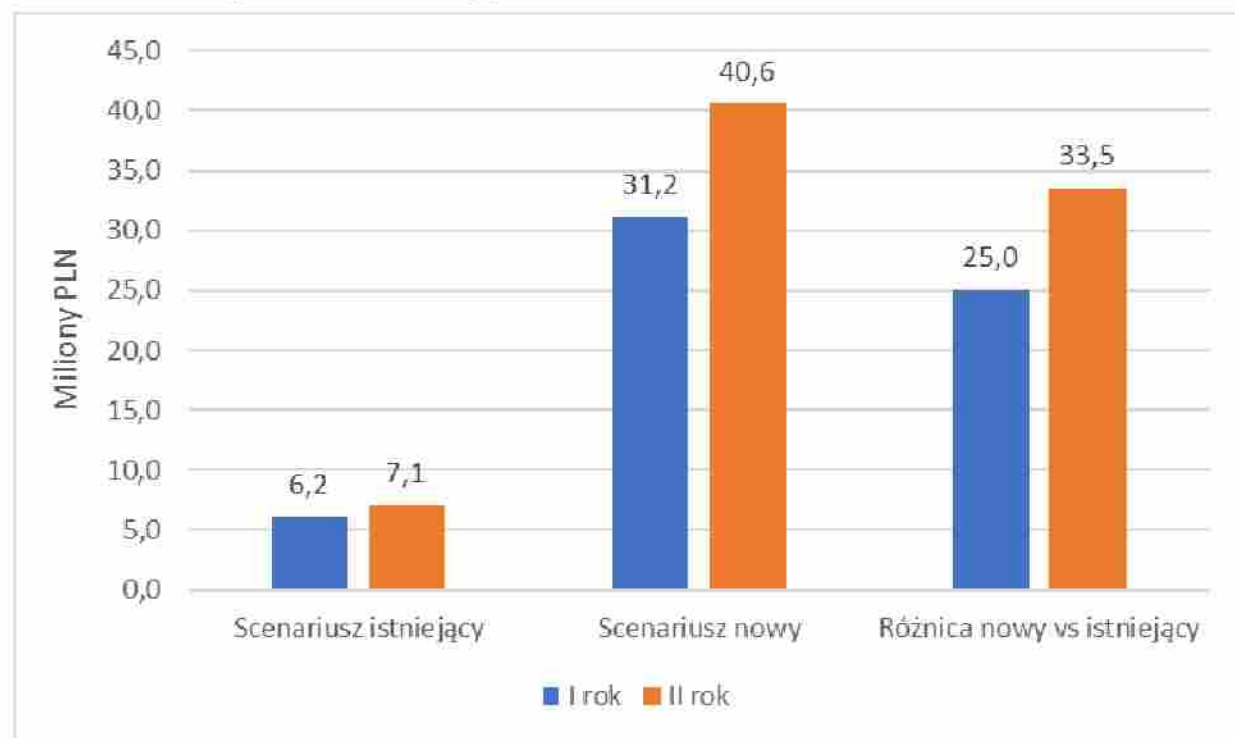
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 25,0 mln PLN i 33,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	294 499	308 128	26 636 048	34 679 362	26 341 549	34 371 234
Koszty podania leków	2 461 665	2 577 861	661 018	860 626	-1 800 647	-1 717 235
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 242 738	919 078	716 695	530 038	-526 043	-389 040
Koszty monitorowania przed progresją	158 596	176 360	383 211	524 645	224 615	348 285
Koszty monitorowania po progresji	773 597	1 686 742	638 157	1 441 826	-135 440	-244 916
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1 221 091	1 440 783	2 146 352	2 577 444	925 262	1 136 661
Koszty łączne	6 152 185	7 108 951	31 181 480	40 613 940	25 029 296	33 504 989
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0	26 636 048	34 679 362	26 636 048	34 679 362

Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.3 Wariant maksymalny

W wariacie maksymalnym analizy liczbę dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, leczonych cemiplimabem w scenariuszu nowym lub koszykiem terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na [REDACTED] analizy.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 9,2 mln PLN i 10,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem wnioskowanej populacji chorych wyniosą 46,8 mln PLN i 60,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu cemiplimabu wyniesie odpowiednio 40,0 mln PLN i 52,0 mln PLN).

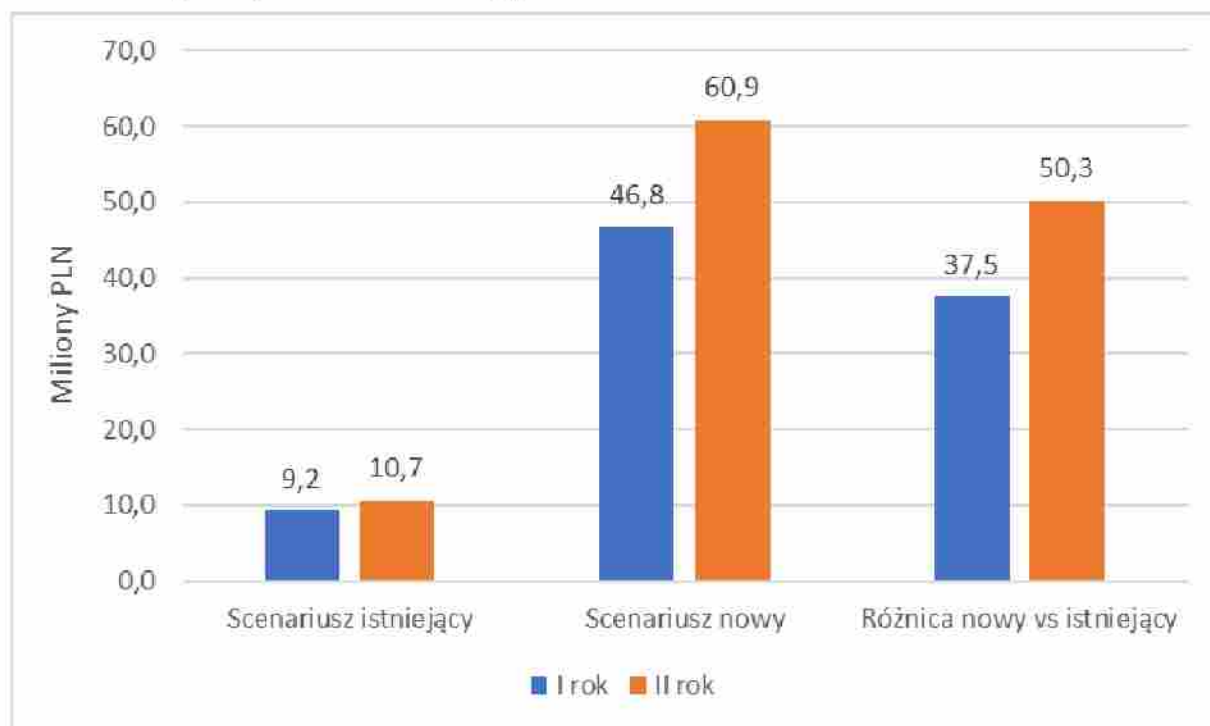
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 37,5 mln PLN i 50,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leków	441 748	462 191	39 954 071	52 019 043	39 512 324	51 556 851
Koszty podania leków	3 692 497	3 866 791	991 527	1 290 939	-2 700 971	-2 575 852
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 864 107	1 378 617	1 075 042	795 057	-789 064	-583 560
Koszty monitorowania przed progresją	237 893	264 541	574 817	786 968	336 923	522 427
Koszty monitorowania po progresji	1 160 396	2 530 113	957 235	2 162 738	-203 161	-367 374
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1 831 636	2 161 174	3 219 529	3 866 166	1 387 892	1 704 992
Koszty łączne	9 228 277	10 663 427	46 772 221	60 920 911	37 543 944	50 257 484
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0	39 954 071	52 019 043	39 954 071	52 019 043

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.



4.3.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na wyniki miała zmiana liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny analizy). Pozostałe scenariusze (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) miały niewielki (1-5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Tab. 34. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	31 286 620	-	41 881 237	-
MIN	25 029 296	-20,0%	33 504 989	-20,0%
MAX	37 543 944	20,0%	50 257 484	20,0%
SA 1	31 297 162	0,0%	41 821 850	-0,1%
SA 2	31 300 438	0,0%	41 863 134	0,0%
SA 3	32 310 140	3,3%	43 342 090	3,5%
SA 4	31 228 703	-0,2%	42 070 799	0,5%
SA 5	31 309 583	0,1%	41 902 765	0,1%
SA 6	31 263 657	-0,1%	41 859 708	-0,1%
SA 7	31 739 096	1,4%	42 488 805	1,5%
SA 8	30 834 144	-1,4%	41 273 669	-1,5%
SA 9	29 855 423	-4,6%	40 154 744	-4,1%
SA 10	31 395 550	0,3%	42 027 394	0,3%
SA 11	31 123 212	-0,5%	41 751 849	-0,3%
SA 12	31 341 089	0,2%	41 924 366	0,1%
SA 13	31 470 878	0,6%	42 242 979	0,9%
SA 14	31 944 173	2,1%	42 367 536	1,2%
SA 15	31 275 907	-0,03%	41 869 722	-0,03%

5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych 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, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie rozszerzenie istniejącego programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem cemiplimabu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie 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.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia cemiplimabem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Libtayo ChPL).

Wprowadzenie finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wymaga rozszerzenia istniejącego programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Nie zidentyfikowano żadnych innych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do nowoczesnej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (patrz *Analiza problemu decyzyjnego*) opcji terapeutycznej, stanowiącej odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby bardzo wąskiej grupy pacjentów.

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji cemiplimabu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016; patrz rozdz. 9.2).

7 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia cemiplimabu (CEM) 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.

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 2016).

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 na [REDAKTOWANE] 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 chemioterapii częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie** (Tewari 2022; patrz Analiza kliniczna).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego, w którym brak jest refundacji cemiplimabu w raku szyjki macicy oraz scenariusza nowego zakładającego refundację cemiplimabu w raku szyjki macicy w ramach programu lekowego.

W celu oszacowania wielkości docelowej jako punkt wyjściowy wykorzystano dane [redacted] jako dane najbardziej wiarygodne. Ponadto uwzględniono dane z piśmiennictwa (badanie RWE Leath 2023 oraz RTC dla pembrolizumabu – KEYNOTE-826), dane określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda (BIA Avastin BIA Keytruda) oraz założenia Wnioskodawcy zweryfikowane w ramach badania ankietowego przeprowadzonego [redacted] ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu raka szyjki macicy (patrz rozdz. 9.1 - na moment tworzenia analizy BIA brak było danych od NFZ, stąd sposób szacowania musiał być inny, oparty na dostępnych na tamten czas, mniej wiarygodnych danych - z ankiety obecnie wykorzystano jedynie odsetki pacjentek testowanych pod kątem ekspresji PD-L1 i przejmowanie rynku przez CEM w I roku analizy).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] analizy. Wielkość populacji chorych leczonych cemiplimabem w ramach programu lekowego oszacowano na [redacted] analizy w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez cemiplimab - scenariusz nowy. Dla zaadresowania niepewności wyników analizowano wariant minimalny i maksymalny analizy ([redacted]). Koszty związane ze stosowaniem cemiplimabu szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co tydzień w każdym roku analizy).

W scenariuszu istniejącym chorzy ci będą stosowali koszyk terapii (chemioterapii) określony w ramach wspomnianego badania ankietowego. Zgodnie z wynikami przeprowadzonego badania ankietowego w Polsce we wnioskowanym wskazaniu dla cemiplimabu stosowane są

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

obecnie: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych. Przyjęto założenie, potwierdzone w badaniu ankietowym, że cemiplimab będzie zastępował te terapie proporcjonalnie do ich udziału.

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem cemiplimabu do programu lekowego oszacowano zatem na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia). Parametry skuteczności i bezpieczeństwa w modelu pochodzą z badania EMPOWER-Cervical 1).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.⁷ 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.

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 ■ w przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania cemiplimabu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy oraz uwzględniania lub nie RSS.

W przypadku analizy z RSS w wariantcie podstawowym przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy (w wariantcie minimalnym ■, a w wariantcie maksymalnym ■).

W przypadku analizy bez RSS w wariantcie podstawowym przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wyniosą 31,3 mln PLN i 41,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w wariantcie minimalnym 25,0 mln PLN i 33,5 mln PLN, a w wariantcie maksymalnym 37,5 mln PLN i 50,3 mln PLN).

⁷ Konserwatywnie nie uwzględniono kosztów pośrednich.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny) pozostałe scenariusze (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) miały niewielki wpływ na wyniki analizy.

8 Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania cemiplimabu (CEM) 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 perspektywie 2 kolejnych lat.

Koszty związane ze stosowaniem cemiplimabu szacowano oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu opłacalności kosztowej (patrz *Analiza ekonomiczna*) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (tj. zmianę stanów zdrowia i wypadanie z leczenia).

W celu oszacowania wielkości docelowej jako punkt wyjściowy wykorzystano dane [REDAKTOWANE] jako dane najbardziej wiarygodne. Ponadto uwzględniono dane z piśmiennictwa (badanie RWE Leath 2023 oraz RTC dla pembrolizumabu – KEYNOTE-826), dane określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda (BIA Avastin BIA Keytruda) oraz założenia Wnioskodawcy. Strukturę leczenia w ramach koszyka terapii (tj. scenariusza istniejącego) ustalono w ramach badania ankietowego przeprowadzonego [REDAKTOWANE] ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu raka szyjki macicy.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] analizy, a wielkość populacji, w której cemiplimab będzie stosowany – na [REDAKTOWANE] od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez cemiplimab. Analizowano również wariant minimalny i maksymalny analizy (odpowiednio: [REDAKTOWANE]). Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzić do programu lekowego w danym roku analizy.

Poniżej przedstawiono wyniki

1) analizy z RSS:

- Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE]).
- Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE]).
- Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II

roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio [REDACTED]).

- Poza zmianą liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny) największy wpływ na wyniki miało uśrednienie struktury kolejnych linii leczenia po CEM i koszyku terapii (zmniejszenie obciążeń o ok. 8-9%). Pozostałe scenariusze (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) miały mały (1-5%) lub (<1%) znikomy wpływ na wyniki analizy.

2) analizy bez RSS:

- Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 31,3 mln PLN i 41,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio 33,3 mln PLN i 43,3 mln PLN).
- Dla wariantu **minimalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 25,0 mln PLN i 33,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio 26,6 mln PLN i 34,7 mln PLN).
- Dla wariantu **maksymalnego** dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania cemiplimabu w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 37,5 mln PLN i 50,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy (w tym różnica w koszcie zakupu cemiplimabu pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym wyniesie odpowiednio 40,0 mln PLN i 52,0 mln PLN).
- Największy wpływ na wyniki miała zmiana liczebności chorych (warianty minimalny i maksymalny analizy). Pozostałe scenariusze (w tym przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) miały niewielki (1-5%) lub znikomy (<1%) wpływ na wyniki analizy.

Finansowanie 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, jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Wprowadzenie finansowania cemiplimabu nie wymaga utworzenia nowej grupy limitowej a jedynie rozszerzenia wskazań istniejącego 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.

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 miesięcy⁸) 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.

⁸ 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 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
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)	Terapie stosowane 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!

9.2 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do 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.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do 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. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do 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 analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące ptci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Wprowadzenie finansowania cemiplimabu w analizowanym wskazaniu wymaga rozszerzenia istniejącego programu lekowego. Nie zidentyfikowano innych regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

9.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 35. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1.5, 3.4, 3.5 (podrozdziały), 3.8	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji	3.1 (podrozdziały), 3.2, 3.3, 3.4, 3.5	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	(podrozdziały), 3.6, 3.7, 3.8	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	3.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.3.2, 4.3.3	tak
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	4.2	Tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.3	Tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

10 Spis rysunków

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	39
Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	41
Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	42
Ryc. 4. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	45
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	46
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	48

11 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.	9
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Libtayo® (bez RSS).	10
Tab. 3. Proponowana cena preparatu Libtayo® z RSS.	11
Tab. 4. Liczebność populacji leczonych cemiplimabem w raku kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry.	14
Tab. 5. Liczebność populacji leczonych cemiplimabem w raku podstawnokomórkowym skóry.	14
Tab. 6. Liczebność populacji leczonych cemiplimabem w niedrobnokomórkowym raku płuca.	15
Tab. 7. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	16
Tab. 8. Liczebność populacji docelowej.	18
Tab. 9. Liczba chorych leczonych cemiplimabem w ramach programów lekowych (Uchwały Rady NFZ).	20
Tab. 10. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana - prognoza na kolejne lata.*	21
Tab. 11. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	21
Tab. 12. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla cemiplimabu.	22
Tab. 13. Skład koszyka terapii stosowanych w Polsce w docelowej populacji (badanie ankietowe*).	23
Tab. 14. Struktura scenariusza istniejącego i nowego.	24
Tab. 15. Koszty nabycia cemiplimabu.*	25
Tab. 16. Dawkowanie chemioterapii.*	26
Tab. 17. Koszty jednostkowe nabycia leków wchodzących w skład koszyka terapii.	27
Tab. 18. Koszty podania leków.	28
Tab. 19. Struktura kolejnych linii leczenia.*	29
Tab. 20. Koszty kolejnych linii leczenia - perspektywa NFZ/ perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	30
Tab. 21. Jednostkowe koszty monitorowania.	31
Tab. 22. Koszty monitorowania po progresji.*	31
Tab. 23. Koszt opieki końca życia.	32
Tab. 24. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie.*	32
Tab. 25. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	34
Tab. 26. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.*	38
Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	39

Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	40
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza z uwzględnieniem RSS.	42
Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	43
Tab. 31. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.	44
Tab. 32. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	46
Tab. 33. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant maksymalny. Analiza bez uwzględnienia RSS.	47
Tab. 34. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	49
Tab. 35. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	65

12 Piśmiennictwo

- Aberle 2013** Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al.; National Lung Screening Trial Research Team. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2013;369:920-31.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- 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.].
- Barni 2015** Barni S, Maiello E, Di Maio M, et al. Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2015; 90: 234-42.
- BIA Avastin** Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekaniem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting. Warszawa 2022.
- BIA Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w 1. linii leczenia przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2023. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8275-140-2023-zlc> [dostęp 20.05.2024 r.]
- BIA Keytruda NP 2019** Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłatkonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków 2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_4_OT_4331_34_AWB_Keytruda@_2019.08.07.pdf [dostęp 20.05.2024 r.]
- BIA Keytruda SCC 2019** Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płatkonabłonkowym. Analiza wpływu na budżet. Wersja 1.0. HTA Consulting, Kraków 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_Keytruda@scc_2020.01.16.pdf [dostęp 20.05.2024 r.]
- BIA Opdivo 2021** Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. HTA Consulting, Kraków 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf [dostęp 20.05.2024 r.]
- Carrato 2014** Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Current medical research and opinion.* 2014; 30: 447-61.
- de Castro 2017** de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PIVOTAL study. *European journal of cancer care.* 2017; 26.
- Chevalier 2016** Chevalier J et al. *Value Health.* 2016;19:A744.

Cortellini 2018	Cortellini A, Palumbo P, Porzio G, et al. Single-institution study of correlations between skeletal muscle mass, its density, and clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy. <i>Thoracic cancer</i> . 2018; 9: 1623-30.
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. <i>Curr Oncol</i> . 2016 Feb;23(Suppl 1):S14-22.
Czyżykowski 2016	Czyżykowski R, Nowak D, Janiak A, et al. A retrospective evaluation of associations between chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and efficacy of chemotherapy and selected laboratory parameters in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Contemporary oncology (Poznan, Poland)</i> . 2016; 20: 407-13.
Dietel 2019	Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. <i>Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)</i> . 2019; 134: 174-79.
ESGO/ESTRO/ESP 2023	Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, Fischerová D, Jahnn-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, Svintsitskiy V, Tamussino K, Zapardiel I, Lindegaard J. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. <i>Virchows Arch</i> . 2023 Jun;482(6):935-966.
GLOBOCAN 2022	GLOBOCAN 2022. World. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf [dostęp 08.05.2024 r.]
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.].
KEYNOTE-826	Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2021;385(20):1856-1867.
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. <i>Gynecol Oncol</i> . 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.]
Leath 2023	Leath CA, et al. Patterns of care and health care resource use among Medicaid-enrolled women with recurrent or metastatic cervical cancer. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2023 May;29(5):490-498. doi: 10.18553/jmcp.2023.29.5.490.

Lee 2018	Lee DH, Tsao MS, Kambartel KO, et al. Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PivOTAL observational study. <i>PLoS one</i> . 2018; 13: e0202865.
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.]
NCCN 2024	NCCN Guidelines. Version 3.2024. Cervical Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf [dostęp 08.05.2024 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. <i>Ann Oncol</i> 2022 33 Suppl7 S235-S282 101016annoncannonc1054. 2022;33(Suppl 7):S235:S282.
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.].
Peters 2017	Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, et al. Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. <i>Cancer epidemiology</i> . 2017; 51: 1-6.
[REDACTED]	[REDACTED]
PTG 2015	Nowak-Markowitz E, Basta A, Kotarski J i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. <i>Ginekol Pol</i> . 2015, 86, 712-714.
PTGO 2021	https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/rak-szyjki-macicy-rekomendacje-esgo [dostęp 09.05.2024 r.]
Raport KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2. https://onkologia.org.pl/en/publications [dostęp: 20.05.2024 r.].
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.
Schuetz 2015	Schuetz W, Schirmacher P, Eberhardt WE, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. <i>Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2015; 24: 1254-61.
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.
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. Świadczenia JGP, https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 16.05.2024 r.].
Tewari 2022 (badanie EMPOWER-Cervical 1)	Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2022;386(6):544-555. doi:10.1056/NEJMoa2112187.
Uchwały Rady NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/ [dostęp: 16.05.2024 r.].
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).
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 16.05.2024 r.].