



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

Odpowiedź na pismo dot. niezgodności
względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[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 przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
1 W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji.....	3
1.1 Uwaga nr 1	3
2 Analiza kliniczna.....	13
2.1 Uwaga nr 1	13
2.2 Uwaga nr 2.....	13
2.3 Uwaga nr 3.....	18
2.4 Uwaga nr 4.....	21
2.5 Uwaga nr 5.....	23
3 Źródła informacji	24
3.1 Uwaga nr 1	24
3.2 Uwaga nr 2.....	25
4 Pozostałe	26
4.1 Uwaga nr 1	26
4.2 Uwaga nr 1	26
Spis tabel	27
Bibliografia	28

1 W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

1.1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W szczególności, w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono danych z obowiązujących w momencie złożenia wniosku obwieszczeni/komunikatów NFZ i MZ, oraz ostatecznej treści wnioskowanego programu lekowego:

- *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.;*
- *komunikat DGL z 26.06.2024 r. - średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do kwietnia 2024 r.;*
- *zarządzenie 49/2024/DGL;*
- *zarządzenie 54/2024/DSOZ - wycena punktowe świadczenia „Monitorowanie onkologiczne poza leczeniem”.*
- *Raport refundacyjny NFZ za okres styczeń-marzec 2024 r. z 03.06.2024 r. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w dokumencie tym znajdują się koszty dla topotekanu, które również powinny zostać uwzględnione w AE wnioskodawcy.*
- *Treść programu lekowego przedstawiona w APD nie jest zgodna z treścią programu ostatecznie zaakceptowaną przez MZ*

ODPOWIEDŹ:

Analizy złożono [REDAKTOWANE], w związku z czym na dzień złożenia wniosku aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ było 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. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. obowiązuje od 1 lipca 2024 r., tj. dotyczy okresu po złożeniu wniosku. Ponadto koszty leków przyjęte z Obwieszczenia MZ, tj. cemiplimabu i topotekanu nie zmieniły się w odniesieniu do Obwieszczenia uwzględnionego w analizach ani nie pojawił się nowy lek w programie lekowym leczeniu raka szyjki macicy (załącznik B.159 do Obwieszczenia MZ).

Koszty w analizie ekonomicznej i BIA są aktualne na 20.05.2024 r., w związku z tym nie uwzględniono w nich wspomnianego w uwadze komunikatu DGL i raportu refundacyjnego oraz zarządzenia Prezesa NFZ nr 54/2024/DSOZ (Zarządzenie nr 49/2024/DGL zostało uwzględnione w złożonych analizach – patrz rozdz. 4.5.5.4 AE i rozdz. 3.5.4 BIA).

Aktualizacja modelu (AE/BIA) o nowe źródło, przeliczenie wyników i zmiana dokumentów word oraz następnie sprawdzenie i złożenie wniosku przez Wnioskodawcę zajmują czas i nie jest możliwa aktualizacja co kilka dni a tym samym posiadanie wersji aktualnej pod kątem wszystkich źródeł kosztowych, które poza Obwieszczeniem zmieniają się często a

jednocześnie wprowadzają co najwyżej pomijalne zmiany, co ma miejsce w przypadku nieuwzględnionego komunikatu DGL opublikowanego zaledwie 2 dni przed złożeniem wniosku, kiedy analiza nie jest już zazwyczaj nawet u analityków. Koszty w ramach komunikatów DGL wprowadzają pomijalne zmiany i nie wpływają na wnioski z modelu. Taka sama kwestia dotyczy raportów refundacyjnych NFZ (tj. pomijalny wpływ na wyniki, niezmienny wnioskowania). Ponadto w celu pokrycia zmian w wyniku zmieniających się komunikatów i raportów refundacyjnych przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości pokrywającą te zmiany (odchylenie aż o $\pm 10\%$).

Z komunikatów DGL (dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii) w analizie pochodzą koszty dla następujących terapii: pemetreksed, gemcytabina, irinotekan, winorelbina, paklitaksel, cisplatyna. W poniższej tabeli przedstawiono zmiany kosztów jednostkowych tych leków w przypadku uwzględnienia komunikatu DGL wskazanego w uwadze. Jak widać, zmiany te pokryte są wspomnianą analizą wrażliwości i mają pomijalny wpływ na wyniki analizy (patrz rozdz. 5.2 AE oraz rozdz. 4.2.4 i 4.3.4 BIA).

W przypadku topotekanu przyjęto koszt z Obwieszczenia MZ, ponieważ w raportach refundacyjnych dostępna jest jedynie kwota refundacji a brak jest liczby sprzedanych opakowań w raporcie refundacyjnym i w związku z taką samą ceną w obu źródłach przyjęto koszt z Obwieszczenia MZ. Jednakże w związku z obecnością dwóch preparatów topotekanu w szacowaniu średniego kosztu ważonego wykorzystywane są raporty refundacyjne. Gdyby uwzględnić raport refundacyjny wskazany w uwadze koszt topotekanu zmieniły się jedynie o 0,00003% (z 74,41170 PLN/mg na 74,41172 PLN/mg), a więc zdecydowanie nie wpływa na wyniki i wnioski analiz oraz okryty jest w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości.

Tab. 1. Koszty przyjęte z komunikatów DGL – perspektywa NFZ/ NFZ+pacjenta (koszt za mg, PLN).

Kategoria	Uwzględnione w analizie	Zgodnie z komunikatem DGL wskazanym w uwadze	Zmiana procentowa
pemetreksed	0,00/0,42 (SA 0,38-0,46)	0,00/0,40	-4%
gemcytabina	0,00/0,05 (SA 0,04-0,05)	0,00/0,05	2%
irinotekan	0,23 (SA 0,21-0,26)	0,00/0,23	-3%
winorelbina	2,03 (SA 1,83-2,23)	0,00/2,05	4%
paklitaksel	0,35 (SA 0,32-0,39)	0,00/0,37	7%
cisplatyna	0,49 (SA 0,44-0,54)	0,00/0,52	1%

Zarządzenie 54/2024/DSOZ dotyczy określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna i jego uwzględnienie spowodowałoby zwiększenie kosztów opieki końca życia o ok. 10% (do 9 422,09 PLN) – patrz tabela poniżej. Ostatecznie powoduje to zmianę ICUR o pomijalną wartość i nie wpływa na wnioski z modelu (niemniej przedstawiono je w kolejnych tabelach). Należy zaznaczyć, że przeprowadzona skrajna deterministyczna analiza wrażliwości dla kosztów opieki końca życia (całkowite pominięcie tych kosztów w analizie) wskazuje, że mają one pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Tab. 2. 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	728,00 (617,64)^	7 959,06 (7 369,50)^	89%
Opieka stacjonarna	7 455	29	109,03 (100,95)^	21 112,05 (17 911,48)^	11%
Średni koszt opieki końca życia				9 422,09 (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 54/2024/DSOZ; (Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożona przez cenę punktu (Umowy NFZ); *** średnia ważona udziałem świadczeń; taki sam z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta; ^ z uwzględnieniem taryf wg Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ (wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ, tj. uwzględnione w złożonych analizach).

W poniższych tabelach przedstawiono przeliczone wyniki dla analizy podstawowej AE i wariantu podstawowego BIA – jak widać zmiany wyników są pomijalne (zmiana ICUR/ICER oraz wyników BIA od o -0,01% do o -0,02%) a przeprowadzone analizy wrażliwości pokrywają znacznie szerszy zakres wyników, w związku z czym nie aktualizowano analizy.

Tab. 3. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

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

^ z uwzględnieniem taryf wg Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ (wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ, tj. uwzględnione w złożonych analizach).

Tab. 4. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Parametr	CEM vs komparator
Koszty inkrementalne, PLN	■
Różnica LYG	■
Różnica QALY	■
ICER, PLN/LYG	■
ICUR, PLN/QALY	■

^ z uwzględnieniem taryf wg Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ (wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ, tj. uwzględnione w złożonych analizach).

Tab. 5. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

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

^ z uwzględnieniem taryf wg Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ (wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ, tj. uwzględnione w złożonych analizach).

Tab. 6. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Parametr	CEM vs komparator
Koszty inkrementalne, PLN	████████████████████
Różnica LYG	████████
Różnica QALY	████████
ICER, PLN/LYG	310 800 (310 841)^
ICUR, PLN/QALY	383 914 (383 964)^

^ z uwzględnieniem taryf wg Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ (wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ, tj. uwzględnione w złożonych analizach).

Tab. 7. 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	1 061 152 (966 997)^	2 310 975 (2 108 427)^	872 896 (797 696)^	1 967 679 (1 802 282)^	-188 257 (-169 301)^	-343 297 (-306 145)^

	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
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	7 784 386 (7 690 231)^	9 088 737 (8 886 189)^				
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0				

^ z uwzględnieniem taryf wg Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ (wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ, tj. uwzględnione w złożonych analizach).

Tab. 8. 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	1 061 152 (966 997)^	2 310 975 (2 108 427)^	872 896 (797 696)^	1 967 679 (1 802 282)^	-188 257 (-169 301)^	-343 297 (-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	7 784 386 (7 690 231)^	9 088 737 (8 886 189)^	39 052 050 (38 976 851)^	50 932 822 (50 767 426)^	31 267 664 (31 286 620)^	41 844 085 (41 881 237)^
Koszty nabycia cemiplimabu	0	0	33 295 060	43 349 202	33 295 060	43 349 202

^ z uwzględnieniem taryf wg Zarządzenia nr 54/2024/DSOZ (wg Zarządzenia nr 45/2023/DSOZ, tj. uwzględnione w złożonych analizach).

Podsumowując, koszty cemiplimabu i topotekanu nie zmieniły się w nowszym Obwieszczeniu MZ, a koszty chemioterapii po uwzględnieniu nowszych danych NFZ (komunikaty DGL, raporty refundacyjny) różnią się nieznacznie w porównaniu do przyjętych – ich wpływ na wyniki jest pomijalny. Ponadto przeprowadzone różne analizy wrażliwości pokrywają możliwe odchylenia wyników analiz. W związku z powyższym, odstąpiono od aktualizacji analiz względem nowszego Obwieszczenia MZ, raportu refundacyjnego NFZ i komunikatu DGL, ponieważ koszty inkrementalne są bardzo zbliżone do prezentowanych w pierwotnym raporcie.

W momencie składania wniosku nie było ustalonej treści uzgodnionego z MZ programu lekowego, stąd w APD treść programu trochę się różni (ponadto w APD przedstawiono treść programu dotyczącą CEM, nie PEM, w związku z analizowanym problemem decyzyjnym. Uzgodnioną z MZ treść programu lekowego załączono poniżej. Różni się ona od pierwotnej (w odniesieniu do CEM) doprecyzowaniem, że leczenie CEM dotyczy II albo III linii leczenia systemowego po chemioterapii lub chemioterapii z bewczyzumbem i że w programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii (tj. nie można PEM i CEM stosować po sobie). Zapis ten nie wpływa na przeprowadzone analizy (należy zauważyć, że szacunki populacji docelowej w BIA dotyczą II i III linii leczenia z wykluczeniem chorych leczonych PEM). Zmiana w kryteriach kwalifikacji zapisu „przetrwwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny” na „przetrwwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii” oraz „progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny” również nie wpływa na przeprowadzone analizy (domyślnie chorzy niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii stanowili przedmiot analizy), co potwierdzają przeprowadzone w BIA oszacowania populacji.

Załącznik B. 159.

LECZENIE CHORYCH NA RAKA SZYJKI MACICY (ICD-10: C53)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się leczenie pacjentek na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy przy wykorzystaniu substancji czynnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linia leczenia systemowego; 2) cemiplimab w monoterapii w II albo III linii leczenia systemowego po chemioterapii lub chemioterapii z bewacyzumabem. <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia z użyciem immunoterapii.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego; 2) przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; 3) brak wcześniejszego leczenia chemioterapią ogólnoustrojową, za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1. Pembrolizumab</p> <p>Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu</p> <p>Zalecana dawka pembrolizumabu:</p> <p>200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.</p> <p>Chemioterapia:</p> <p>paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc.</p> <p>albo</p> <p>paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc.+ bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.,</p> <p>albo</p> <p>paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min.,</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie określonego typu raka szyjki macicy; 2) potwierdzenie zwalidowanym testem ekspresji PD-L1 wg CPS (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej; 8) oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem); 9) oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny lub czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem);

<p>promieniowanie jonizujące (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu);</p> <p>4) progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (w przypadku leczenia cemiplimab w monoterapii);</p> <p>5) potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 1, oznaczona zwalidowanym testem (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu);</p> <p>6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</p> <p>7) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</p> <p>9) nieobecność objawowych przerzutów do OUN;</p> <p>10) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>12) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p>	<p>albo</p> <p>paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna 5 mg/ml/min + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.</p> <p>1.2. Cemiplimab</p> <p>Zalecana dawka cemiplimabu wynosi 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.</p> <p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>10) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</p> <p>11) badanie ogólne moczu;</p> <p>12) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>13) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>14) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>15) badanie obrazowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne badanie w zależności od sytuacji klinicznej);</p> <p>16) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia kreatyniny i klirensu kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej;</p> <p>6) oznaczenie INR i czasu protrombinowego (w przypadku leczenia skojarzonego z bewacyzumabem);</p>
---	---	--

<p>14) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>15) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki, które były leczone pembrolizumabem albo cemiplimabem w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancję pomocniczą;</p> <p>2) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, w sytuacji wątpliwej, a gdy stan pacjentki jest stabilny klinicznie, możliwe jest kontynuowanie leczenia, aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tygodni;</p>		<p>7) badanie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (w przypadku leczenia skojarzonego z bewcyzumabem);</p> <p>8) oznaczenie stężenia TSH, fT3 i fT4;</p> <p>9) badanie ogólne moczu;</p> <p>10) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu terapii.</p> <p>2.2. Monitorowanie skuteczności</p> <p>W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub inne w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania należy wykonywać co 12 tygodni lub częściej w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</p> <p>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),</p>
--	--	--

<p>3) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG;</p> <p>4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>		<p>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	---

2 Analiza kliniczna

2.1 Uwaga nr 1

AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie uwzględniono następującej publikacji:

- Ling, S.P.; Ming, L.C.; Dhaliwal, J.S.; Gupta, M.; Ardianto, C.; Goh, K.W.; Hussain, Z.; Shafqat, N. *Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. Cancers* 2022, 14, 5205. <https://doi.org/10.3390/cancers14215205>

ODPOWIEDŹ:

W zakresie opracowań wtórnych, w Analizie klinicznej poszukiwano badań/opracowań wtórnych, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo cemiplimabu w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Opracowanie wtórne Ling 2022 zostało wykluczone z przeglądu systematycznego z uwagi na brak cech przeglądu systematycznego (przeгляд jedynie w bazie PubMed/MEDLINE spośród wymienionych), i uwzględnione w ramach publikacji wykluczonych w rozdz. 13.8.

2.2 Uwaga nr 2

AKL wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit a-h Rozporządzenia) W szczególności, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono tabelarycznego opisu badania MITO 44. Dodatkowo w tekstowym opisie badania MITO 44 wskazano niewłaściwą interwencję: „ocemiplimabuzanoliksyzumabu” (AKL str. 123)

ODPOWIEDŹ:

Interwencję w badaniu MITO 44 stanowił cemiplimab.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badania MITO w postaci tabelarycznej.

Tab. 9. Charakterystyka badania efektywności praktycznej, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N	Sponsor badania
MITO 44	Wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	Badanie jednoramienne	12 ośrodków we Włoszech	128	21 miesięcy (zbieranie wyników)	Chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	• CEM 350 mg co 3 tygodnie, N=128	University of Torino

Tab. 10. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
MITO 44	<ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat, histologicznie potwierdzone nawracające, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie, brak kwalifikacji lub możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym w tym wskazaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> przeszczep narządu stałego, trwająca lub występująca w ciągu ostatnich 5 lat choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia immunosupresyjnego, wcześniejsze leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty-PD(L) 1, wcześniejsze leczenie innymi środkami immunomodulującymi, które wystąpiło w ciągu mniej niż 28 dni przed pierwszą dawką cemiplimabu, obecność nieleczonych przerzutów do mózgu, które można uznać za aktywne, leczenie kortykosteroidami w dawce > 10 mg/dobę lub równoważną < 4 tygodnie przed pierwszą dawką cemiplimabu, aktywne zakażenie (bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub prątkowe) wymagającym leczenia, w tym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub czynnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), otrzymanie żywej szczepionki (w tym atenuowanej) w ciągu 30 dni od pierwszej dawki cemiplimabu, niezakaźne zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat, udokumentowane reakcje alergiczne lub ostra reakcja nadwrażliwości związana z leczeniem przeciwciałem monoklonalnym,

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> karmienie piersią, dodatni wynik testu ciążowego w surowicy, wcześniejsze leczenie idelalizybem.

Tab. 11. Charakterystyka pacjentów w badaniu MITO 44.

	Cemiplimab, N=128
Wiek podczas diagnozy	
Mediana (zakres), lata	49,6 (42,3-57,3)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia	
Mediana (zakres), lata	53,1 (44,8-59,7)
Typ histologiczny, n (%)	
Rak płaskonabłonkowy	90 (77,3)
Gruzołakorak	24 (18,8)
Rak gruczołako-płaskonabłonkowy	7 (5,5)
Inny	7 (5,5)
Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), n (%)	
Tak	51 (39,8)
Nie	19 (14,8)
Nie raportowano	58 (45,3)
Stan sprawności ECOG, † n (%)	
0	62 (48,4)
1	42 (32,8)
2	24 (18,8)
Ekspresja PDL1, n (%)	
>1	26 (20,3)
<1	7 (5,5)

	Cemiplimab, N=128
Nie raportowano	95 (74,2)
Zabieg chirurgiczny w momencie diagnozy, n (%)	
Tak	53 (41,4)
Nie	75 (58,6)
Chemioterapia w momencie diagnozy, n (%)	
Tak	96 (75,0)
Nie	32 (25,0)
Radioterapia w momencie diagnozy, n (%)	
Tak	84 (65,6)
W skojarzeniu z chemioterapią	59 (70,2)
Radioterapia adjuwantowa	18 (21,4)
Radioterapia paliatywna	6 (7,1)
Nie sprecyzowano	1 (1,2)
Nie	43 (33,6)
Nie raportowano	1 (0,8)
Poprzednie linie leczenia, n (%)	
1	72 (56,2)
2	37 (28,9)
3	13 (10,2)
>3	6 (4,8)
Choroby współistniejące, n (%)	
Tak	54 (42,2)
Nie	74 (57,8)
Cukrzyca	10 (7,8)
Nadciśnienie	30 (23,4)
Choroby serca	8 (6,2)
Choroby immunologiczne	7 (5,5)

	Cemiplimab, N=128
Inne	29 (22,7)
Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu, n (%)	
Tak	75 (56,2)
Nie	56 (43,8)
Obecność choroby mierzalnej, n (%)	
Tak	124 (96,9)
Nie	2 (1,6)
Nie raportowano	1 (1,6)
Najlepsza odpowiedź na terapię związkami platyny przed stosowaniem cemiplimabu, n (%)	
Całkowita odpowiedź	27 (21,1)
Częściowa odpowiedź	48 (37,5)
Choroba stabilna	23 (18,0)
Progresja choroby	30 (23,4)

† Wyniki stanu sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wahają się od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują większą niepełnosprawność.

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych w badaniu MITO 44.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
MITO 44	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby wg RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>; ORR) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie;* przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane.

* zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

2.3 Uwaga nr 3

AKL wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem charakterystyki grupy osób badanych (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. d Rozporządzenia) W szczególności, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono pełnego opisu kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów do badania EMPOWER-Cervical 1

ODPOWIEDŹ:

Poniżej przedstawiono uzupełnioną tabelę dotyczącą kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów do badania EMPOWER-Cervical 1.

Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia*
EMPOWER-Cervical 1	<ul style="list-style-type: none"> • nawrotowy, przetrwały i/lub przerzutowy rak szyjki macicy, z brakiem opcji wyleczenia (chirurgia lub radioterapia z chemioterapią lub bez); • dopuszczalne histologie: rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak i rak gruczolakowaty; brak kwalifikacji mięsaków i nowotworów neuroendokrynych (na potrzeby badania rak gruczolakowaty był klasyfikowany jako gruczolakorak); • progresja lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii zawierającej platynę stosowanej w leczeniu nawrotu lub przerzutów; • choroba mierzalna zgodnie z definicją RECIST 1.1;** • stan sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • prawidłowe funkcje wątroby, nerek i szpiku kostnego (szczegóły w protokole z badania); • przewidywana długość życia > 12 tygodni; • wcześniejsza terapia bewacyzumabem i paklitakselem (lub odmowa leczenia, uznanie leczenia za nieodpowiednie lub, w przypadku bewacyzumabu, brak dostępności do leku; przed włączeniem do badania konieczne było przerwanie leczenia bewacyzumabem z powodu progresji lub zdarzeń niepożądanych). 	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie osłabienie jamy ustnej i gardła lub układu oddechowego; • trwające lub niedawne (w ciągu 5 lat) objawy choroby autoimmunologicznej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, lub stosowanie glukokortykoidów w ramach leczenia immunosupresyjnego (>10 mg prednizonu na dobę lub dawka równoważna) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; • aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub prątkowe, które uznano za wymagające leczenia; • typ histologiczny raka: mięsak lub nowotwór neuroendokryny; • wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1; • leczenie innymi ogólnoustrojowymi lekami immunomodulującymi w ciągu 4 tygodni przed datą włączenia do badania; • aktywne przerzuty do mózgu; • zapalenie płuc w ciągu ostatnich 5 lat; • jakiegokolwiek leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, ukierunkowana terapia systemowa, terapia fotodynamiczna), eksperymentalne lub standardowe, w ciągu 30 dni od pierwszego podania badanego leku lub planowane w okresie badania (pacjenci otrzymujący bisfosfoniany lub denosumab nie są wykluczeni); • historia udokumentowanych reakcji alergicznych lub ostrych reakcji nadwrażliwości przypisywanych leczeniu przeciwciałami; • znana alergia na doksycyklinę lub tetracyklinę; • współistniejący nowotwór złośliwy inny niż rak szyjki macicy i/lub historia nowotworu złośliwego innego niż rak szyjki macicy w ciągu 3 lat od daty pierwszej planowanej dawki badanego leku, z wyjątkiem nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu, takich jak odpowiednio leczony rak płaskonabłonkowy skóry lub rak podstawnokomórkowy skóry lub rak przewodowy in situ piersi; • wszelkie ostre lub przewlekłe problemy psychiatryczne, które zdaniem badacza sprawiają, że pacjent nie kwalifikuje się do udziału; • historię przeszczepu narządu mięsaszowego; • wszelkie współistniejące schorzenia, wyniki badania fizykalnego, zaburzenia metaboliczne lub kliniczne nieprawidłowości laboratoryjne, które zdaniem badacza czynią pacjenta nieodpowiednim do udziału w badaniu klinicznym ze

Badanie	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia*
		<p>względu na wysokie ryzyko bezpieczeństwa i/lub potencjalne skutki dla interpretacji wyników badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży lub karmiące piersią; • kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą stosować wysoce skutecznej antykoncepcji przed początkowym leczeniem badanym lekiem, w trakcie badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce; • chore umieszczone w zakładzie na mocy nakazu wydanego przez organy sądowe lub administracyjne.

* przedstawiono główne kryteria włączenia wymienione w publikacji głównej z badania (Tewari 2022) oraz w protokole z badania; szczegółowe kryteria zostały przedstawione w załączniku do publikacji (protokół badania).

** mierzalną chorobę definiuje się jako co najmniej jedną zmianę, którą można dokładnie zmierzyć w co najmniej 1 wymiarze (odnotowuje się najdłuższy wymiar). Każda zmiana musi mieć wielkość ≥ 10 mm mierzona za pomocą tomografii komputerowej (CT), rezonansu magnetycznego (MRI) lub pomiaru suwmiarką w badaniu klinicznym; lub ≥ 20 mm mierzone na prześwietleniu klatki piersiowej. Węzły chłonne muszą mieć > 15 mm w osi krótkiej podczas pomiaru za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego.

2.4 Uwaga nr 4

AKL wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia) W szczególności, w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono opisu „Exploratory Objectives”, ocenianych w badaniu EMPOWER-Cervical 1

ODPOWIEDŹ:

W poniższej tabeli uwzględniono wszystkie parametry podlegające ocenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1, po dodaniu „Exploratory Objectives”.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu EMPOWER-Cervical 1 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
EMPOWER-Cervical 1*	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby wg RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>; ORR) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie;* czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do progresji choroby wg RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;* jakość życia oceniana przy pomocy <i>European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (EORTC QLQ-C30); bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane. <p>Cele eksploracyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

* zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

2.5 Uwaga nr 5

AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia); W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie poddano analizie następującej publikacji

- *F.M. Djuraev, A.S. Abdujapparov, 30P Cemiplimab in treatment of metastatic and recurrent cervical cancer, ESMO Open Volume 9, Supplement 5, <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103530>*

ODPOWIEDŹ:

Abstrakt Djuraev 2024 dotyczy nieopublikowanego badania randomizowanego, do którego włączono 180 chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy. Chore były randomizowane do grup cemiplimabu lub chemioterapii (wybór badacza).

Zgodnie z kryteriami wykluczenia, z przeglądu systematycznego wykluczono badania z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej. Z tego względu badanie Djuraev 2024 zostało wykluczone z analizy.

3 Źródła informacji

3.1 Uwaga nr 1

W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. ust. 1 Rozporządzenia) W szczególności przedstawiono niewystarczające lub nieprawidłowe dane dla następujących rekordów:

- Brak w bibliografii AKL przeglądów systematycznych: *Maiorano 2022* i *Wang 2024*;
- Brak wskazania źródeł pochodzenia: krzywych K-M dla OS (Ryc. 4-6) i PFS (ryc. 9-11) przedstawionych w AKL;
- Brak wskazania źródeł pochodzenia: wyników dla subpopulacji dla OS (ryc. 7-8) i PFS, wyników dla ORR (Ryc. 12-19), oceny zmiany guza zgodnie z RACIST 1.1 (Ryc.20) i wyników bezpieczeństwa (tabl. 29-38, Ryc. 31-64) oraz wszystkich wyników z badania MITO 44, przedstawionych w AKL;
- W AE nie zamieszczono odwołania w tabl. 16 (AE str. 35): „patrz rozdz. 0.”
- Brak dołączenia do wniosku publikacji „Kantar CancerMPact” wykorzystanej w ramach AE wnioskodawcy, co uniemożliwia pełną weryfikację AE wnioskodawcy.

ODPOWIEDŹ:

Referencje do publikacji *Maiorano 2022* i *Wang 2024* znajdują się w tabeli „Spis badań włączonych do przeglądu” w rozdz. 13.7 Analizy klinicznej.

Maiorano 2022	Maiorano BA, Maiorano MFP, Ciardiello D, Maglione A, Orditura M, Lorusso D, Maiello E. Beyond Platinum, ICIs in Metastatic Cervical Cancer: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022 Dec 1;14(23):5955. doi: 10.3390/cancers14235955.
Wang 2024	Wang YZ, Wang JS, Du J, Tang XL, Xiao JP. Clinical benefit analysis of PD-1 inhibitors in patients with advanced, recurrent or metastatic cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. <i>Front Immunol</i> . 2024 Jan 24;15:1305810. doi: 10.3389/fimmu.2024.1305810.

Źródło pochodzenia krzywych K-M dla OS (Ryc. 4-6) i PFS (ryc. 9-11) w Analizie klinicznej to publikacja *Tewari 2022* (Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya A, Samouëlian V, Lorusso D, Damian F, Chang CL, Gotovkin EA, Takahashi S, Ramone D, Pikiel J, Maćkowiak-Matejczyk B, Guerra Alía EM, Colombo N, Makarova Y, Rischin D, Lheureux S, Hasegawa K, Fujiwara K, Li J, Jamil S, Jankovic V, Chen CI, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Mathias M, Fury MG, Oaknin A; Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):544-555).

Źródło pochodzenia wyników dla subpopulacji dla OS (ryc. 7-8) i PFS, wyników dla ORR (Ryc. 12-19), oceny zmiany guza zgodnie z RACIST 1.1 (Ryc.20) i wyników bezpieczeństwa (tabl. 29-38, Ryc. 31-64), przedstawionych w AKL w Analizie klinicznej to publikacja *Tewari 2022* (Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya A, Samouëlian V, Lorusso D, Damian F, Chang CL, Gotovkin EA, Takahashi S, Ramone D, Pikiel J,

Maćkowiak-Matejczyk B, Guerra Alía EM, Colombo N, Makarova Y, Rischin D, Lheureux S, Hasegawa K, Fujiwara K, Li J, Jamil S, Jankovic V, Chen CI, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Mathias M, Fury MG, Oaknin A; Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):544-555).

Źródło pochodzenia wszystkich wyników z badania MITO 44 to publikacja Tuninetti 2024 (Tuninetti V, Virano E, Salutari V, Ricotti A, Pisano C, Ducceschi M, Turitto G, Scandurra G, Petrella MC, Forestieri V, Rizzetto M, Mammoliti S, Artioli G, Cioffi R, Borsotti L, Bellerio M, Rognone C, Carbone V, Ferrandina G, Mantiero M, Azzolina C, Geninatti E, Pignata S, Valabrega G. Real-life efficacy and safety of cemiplimab in advanced cervical cancer from a nominal use program in Italy: The MITO 44 study. *Eur J Cancer.* 2024 Mar 30;203:114039. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114039).

W przypadku AE pod tabelą 16 (str. 35) powinno być odwołanie do rozdz. 3 (tj. Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla cemiplimabu).

[REDACTED] Wysyłamy najnowszą wersję raportu. Nie mamy dostępu do wcześniejszej wersji wykorzystanej w analizie, jednakże widać, że wartości te są zbliżone (co więcej wyniki ICUR/ICER przy nowych wartościach¹ różnią się jedynie o ok. 1% od wyników przedstawionych w analizie).

3.2 Uwaga nr 2

W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia) W szczególności nie przedstawiono danych osobowych ekspertów, których opinie zostały wykorzystane w APD, AKL AE i BIA wnioskodawcy.

ODPOWIEDŹ:

[REDACTED]

¹ [REDACTED]

4 Pozostałe

4.1 Uwaga nr 1

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL, które ukazały się po dacie złożenia wniosku.

ODPOWIEDŹ:

Podsumowując, koszty cemiplimabu i topotekanu nie zmieniły się w najnowszym Obwieszczeniu MZ (ani nie pojawił się nowy lek w programie lekowym leczeniu raka szyjki macicy – patrz załącznik B.159 do Obwieszczenia MZ), a koszty chemioterapii po uwzględnieniu najnowszych danych NFZ (komunikaty DGL, raporty refundacyjny) będą różniły się nieznacznie w porównaniu do przyjętych – ich wpływ na wyniki będzie pomijalny. Ponadto przeprowadzone różne analizy wrażliwości pokrywają możliwe odchylenia wyników analiz. W związku z powyższym, odstąpiono od aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, raportu refundacyjnego NFZ i komunikatu DGL, ponieważ koszty inkrementalne będą bardzo zbliżone do prezentowanych w pierwotnym raporcie.

4.2 Uwaga nr 1

Dodatkowo proszę o uwzględnienie w analizach publikacji, która ukazała się po dacie złożenia przedmiotowego wniosku:

- *V. Tuninetti , E. Virano, V. Salutati, Real-life efficacy and safety of cemiplimab in advanced cervical cancer from a nominal use program in Italy: The MITO 44 study, European Journal of Cancer 203 (2024) 114039 - publikacja pełnotekstowa dla badania MITO 44.*

ODPOWIEDŹ:

Publikacja została uwzględniona w Analizie klinicznej w ramach badań efektywności praktycznej (badanie MITO 44). Wszystkie wyniki badania MITO 44 pochodzą z publikacji Tuninetti 2024 (Tuninetti V, Virano E, Salutati V, Ricotti A, Pisano C, Ducceschi M, Turitto G, Scandurra G, Petrella MC, Forestieri V, Rizzetto M, Mammoliti S, Artioli G, Cioffi R, Borsotti L, Bellero M, Rognone C, Carbone V, Ferrandina G, Mantiero M, Azzolina C, Geninatti E, Pignata S, Valabrega G. Real-life efficacy and safety of cemiplimab in advanced cervical cancer from a nominal use program in Italy: The MITO 44 study. Eur J Cancer. 2024 Mar 30;203:114039. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114039).

Spis tabel

Tab. 1. Koszty przyjęte z komunikatów DGL – perspektywa NFZ/ NFZ+pacjenta (koszt za mg, PLN).	4
Tab. 2. Koszt opieki końca życia.....	5
Tab. 3. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.	5
Tab. 4. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.	5
Tab. 5. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	6
Tab. 6. Analiza ekonomiczna. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	6
Tab. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza z uwzględnieniem RSS.	6
Tab. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant podstawowy. Analiza bez uwzględnienia RSS.....	7
Tab. 9. Charakterystyka badania efektywności praktycznej, cz.1.	14
Tab. 10. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	14
Tab. 11. Charakterystyka pacjentów w badaniu MITO 44.	15
Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych w badaniu MITO 44.	17
Tab. 13. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	19
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu EMPOWER-Cervical 1 włączonym do analizy.....	22

Bibliografia

- BIA ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- AE ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- AKL ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.