



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Libtayo (cemiplimabum)

we wskazaniu

„Leczenie chorych na raka szyjki macicy
(ICD-10: C53)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.56.2024

Data ukończenia: 15 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Regeneron Ireland Designated Activity Company).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Regeneron Ireland Designated Activity Company) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Regeneron Ireland Designated Activity Company).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
PD-1	receptor programowanej śmierci 1
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1
PD-L2	ligand receptora programowanej śmierci 1
CEM	cemiplimab
BEW	bewacyzumab
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
CC	Rak szyjki macicy (cervical cancer)
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
ESP	European Society of Pathology
JGO	Journal of Gynecologic Oncology
rmCC	nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy (recurrent or metastatic cervical cancer)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)

HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686 z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42

4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	53
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	53
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
10.	Kluczowe informacje i wnioski	64
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
12.	Źródła.....	70
13.	Załączniki.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.09.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2534.2024.18.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Libtayo, Cemiplimabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 7ml, GTIN: 05909991408329
 - Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy nr: B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Irlandia

Wnioskodawca

Regeneron Ireland Designated Activity Company
D02 WR20, Dublin 2,
Harcourt Street, Harcourt Centre, Block 9,
Irlandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.09.2024 r., znak PLR.4500.2534.2024.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo, Cemiplimabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 7 ml, GTIN: 05909991408329;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.10.2024 r., znak OT.423.1.56.2024.4.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 25.10.2024 r. pismem znak OT.423.1.56.2024.10.KP z dnia 25.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Analiza ekonomiczna dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Libtayo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.56.2024.4.KP

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Libtayo, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 7ml, GTIN: 05909991408329
Kod ATC	L01 FF 06; Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	Cemiplimabum
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.
Wskazanie z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy nr: B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<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 uwalniającego na promieniowanie jonizujące (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu); 4) progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (w przypadku leczenia cemiplimab w monoterapii); 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); 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 9) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 10) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 12) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 14) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 15) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancję pomocniczą; 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>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>
Dawkowanie	<p><u>Zalecana dawka</u> Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.</p> <p>Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności</p> <p><u>Modyfikacje dawkowania</u> Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu poradzenia sobie z działaniami niepożądanymi przedstawiono w ChPL Libtayo (Tabela 1).</p>

Źródło: ChPL Libtayo, wnioskowany projekt PL: B.159 " Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)"

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 czerwca 2019 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 lipca 2022 r. EMA, numer pozwolenia: EU/1/19/1376/001</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak szyjki macicy</u> Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p><u>Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry</u> Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>, mCSCC lub <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.</p> <p><u>Rak podstawnokomórkowy skóry</u> Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. <i>locally advanced basal cell carcinoma</i>, laBCC lub <i>metastatic basal cell carcinoma</i>, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. <i>hedgehog pathway inhibitor</i>, HHI).</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NDRP. <p>Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub • przerzutowy NDRP.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p><u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

Źródło: ChPL Libtayo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Libtayo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Był on oceniany w leczeniu innych nowotworów:

- w ramach RDTL – cemiplimab uzyskał pozytywne opinie zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT we wskazaniach:
 - rak płaskonabłonkowy skóry (opinia RP nr 226/2020 z dnia 14.09.2020 r., rekomendacja Prezesa nr 112/2020 z dnia 18.09.2020 r. – zlecenie 191/2020 w BIP AOTMiT¹);
 - rak skóry typu mieszanego: podstawnokomórkowy/płaskonabłonkowy (opinia RP nr 277/2020 z dnia 19.10.2020 r., rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 134/2020 z dnia 21.10.2020 r., – zlecenie 225/2020 w BIP AOTMiT²);
 - rak płaskonabłonkowy skóry małżowiny usznej (opinia RP nr 278/2020 z dnia 19.10.2020 r., rekomendacja Prezesa nr 135/2020 z dnia 21.10.2020 r. – zlecenie 224/2020 w BIP AOTMiT³);
 - rak płaskonabłonkowy skóry w stadium nieresekcyjnym, skóry szyi w stadium nieresekcyjnym, skóry głowy w stadium nieresekcyjnym, skóry twarzy i głowy w stadium nieresekcyjnym (ORP 151/2020, 150/2020 z dnia 22.06.2020 r., 74/2020, 73/2020 z dnia 25.06.2020 r. – zlecenia 125/2020 i 124/2020 w BIP AOTMiT⁴);
 - rak płaskonabłonkowy skóry głowy w stadium nieresekcyjnym (ORP 141/2020, 142/2020 z dnia 15.06.2020 r. 66/2020, 67/2020 z dnia 18.06.2020 r. – zlecenia 114/2020 i 111/2020 w BIP AOTMiT⁵);
- w ramach wniosku o objęcie refundacją:
 - we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44)” (pozytywne Stanowisko RP nr 5/2023 z dnia 9 stycznia 2023 roku, pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 5/2023 z dnia 11 stycznia 2023 roku – zlecenie 133/2022 w BIP AOTMiT⁶);
 - we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) (warunkowo pozytywne Stanowisko RP nr 103/2022 z dnia 21 listopada 2022 roku, warunkowo pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 106/2022 z dnia 21 listopada 2022 r., zlecenie 77/2022 w BIP AOTMiT⁷);
 - we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego: Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD 10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) (pozytywne stanowisko RP nr 83/2020 z dnia 16.11.2020 r., pozytywna rekomendacja Prezesa 83/2020 z dnia 16.11.2020 r. – zlecenie 201/2020 w BIP AOTMiT⁸).

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6924-zlecenie-191-2020>

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

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6990-zlecenie-224-2020>

⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6779-zlecenie-125-2020>,
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/6777-zlecenie-124-2020>

⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6755-114-2020-zlc>,
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6749-111-2020-zlc>

⁶ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7926-133-2022-zlc?highlight=WyJsaWJ0YXlVlI0=>

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7806-zlecenie-77-2022>

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

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1231.0, Cemiplimab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	<ul style="list-style-type: none">

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Libtayo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentek m.in z:

- rozpoznanem histologicznym raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;
- możliwością oceny odpowiedzi na leczenie według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stanem sprawności 0-1 według skali ECOG;
- brakiem innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem.

Powyższe ograniczenia są zgodne z treścią aktualnie obowiązującego programu lekowego B.159, w ramach którego finansowana jest terapia pacjentek z zaawansowanym nowotworem szyjki macicy: pembrolizumab w ramach I linii terapii systemowej.

Tabela 4. Koszty ocenianej interwencji - produkt leczniczy Libtayo

Nazwa, postać, dawka, zawartość opakowania	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	PO	Koszt NFZ [zł]		WDŚ
						bez RSS	z RSS	
Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol	05909991408329							0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, PO – poziom odpłatności, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Libtayo w ramach istniejącego programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Libtayo zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej „1231.0, Cemiplimab”. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C53 - nowotwór złośliwy szyjki macicy;

C53.0 Endocervix – (...) komórek błony śluzowej, wewnętrznej strony;

C53.1 Exocervix - (...) komórek błony śluzowej, zewnętrznej strony;

C53.8 Zmiana przekraczająca granicę szyjki macicy;

C53.9 Szyjka macicy, lokalizacja nieokreślona;

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*, CC) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie (wg ICO 2023) oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat), (wg ICO 2023pl). Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy, a do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki.

Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Klasyfikacja:

Wyróżnia się następujące rodzaje nabłonkowych nowotworów szyjki macicy:

- nowotwór płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma) – stanowi 80–90% przypadków raka szyjki macicy,
- gruczolakorak (adenocarcinoma) – 5–20% przypadków,
- nowotwór neuroendokryny (neuroendocrine tumor) – ok 2% przypadków,
- inne nowotwory nabłonkowe – np. rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (adenosquamous carcinoma),
- nowotwór niezróżnicowany (undifferentiated carcinoma).

Według międzynarodowej klasyfikacji chorób, nowotwór złośliwy szyjki macicy oznaczany jest kodem ICD-10: C53, zaś nowotwór macicy in situ kodem D06. Poniżej przedstawiono istniejące klasyfikacje zmian przedrakowych i nowotworowych szyjki macicy. Nomenklatura obejmuje wszystkie obowiązujące obecnie systemy oceny wymazów z szyjki macicy (w tym PAPA, Bethesda, WHO, CIN):

Klasyfikacja wg Papanicolaou (grupa I, II, III, IV, V)

- grupa I - stan prawidłowy,
- grupa II - zmiany o charakterze zapalnym,
- grupa III:
 - IIIa - zmiany zapalne o nieokreślonym podłożu (leczenie farmakologiczne),
 - IIIb - zmiany dysplastyczne (dysplazja, CIN);
 - cytologiczna grupa III obejmuje stany od CIN 1 do CIN 3,
- grupa IV - prawdopodobnie rak przedinwazyjny,
- grupa V - prawdopodobnie rak inwazyjny.

AIS i CIS

- AIS (łac. *adenocarcinoma in situ*) nieinwazyjny rak gruczolowy szyjki macicy. Komórki nowotworowe nawarstwiają się w obrębie krypt gruczolowych lecz nie przekraczają błony podstawnej, na której spoczywa nabłonek. Nie ma więc naciekania (inwazji) podścieliska (tkanka łączna zawierająca naczynia limfatyczne i krwionośne).

- CIS (łac. *carcinoma in situ*) stan, w którym zakażenie wirusem HPV wysokiego ryzyka powoduje nasilone zmiany atypowe w komórkach nabłonka płaskiego tarczy szyjki macicy. Komórki zaczynają zajmować całą grubość nabłonka jednak nie naciekają błony podstawnej. Wymagana jest interwencja chirurgiczna.
- ASC–US (ang. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) atypowe komórki nabłonka płaskiego szyjki macicy o nieokreślonym znaczeniu - wynik badania cytologicznego w systemie Bethesda, świadczący o znalezieniu w rozmazie nietypowych komórek nabłonka płaskiego, których cechy są tak słabo wyrażone, że nie można ich zakwalifikować do grupy dysplazji. Wymaga ponownej oceny rozmazu cytologicznego pobieranego za około 3-6 miesiące.
- AGUS (ang. *Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance*) nieprawidłowe komórki gruczołowe trudne do jednoznacznej interpretacji.
- ASC-H (ang. *Atypical Squamous Cells – Cannot Exclude HSIL*) atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w którym nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia (HSIL).

CIN, LSIL, HSIL

- CIN 1 (ang. *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) śródnabłonkowa neoplazja szyjki macicy małego stopnia (dysplazja małego stopnia). Stan, w którym w obrębie nabłonka płaskiego szyjki macicy, pod wpływem zakażenia wirusem HPV dochodzi do masowego namnażania wirusa, któremu towarzyszą charakterystyczne zmiany w budowie komórek nabłonkowych ograniczone na ogół do dolnej 1/3 grubości nabłonka. Nieprawidłowości komórkowe nie są jednak zbyt nasilone i w 60% przypadków zmiany ustępują samorzutnie bez interwencji medycznej.
- CIN 2 dysplazja średniego stopnia. Stan, w którym nasilenie atypowych cech komórek nabłonka płaskiego szyjki macicy powodowanych zakażeniem wirusem HPV wysokiego ryzyka jest znaczące, zaś grubość pokładu tak zmienionych komórek dochodzi do 2/3 nabłonka. Namnażanie wirusa HPV jest mniej intensywne niż w stadium CIN 1 jednak zaburzenia czynności komórek w nabłonku (szczególnie utrata różnicowania i niekontrolowane podziały) są większe. Istnieje nadal dość duża szansa spontanicznego ustąpienia zmian. Wymagana interwencja chirurgiczna.
- CIN 3 dysplazja dużego stopnia. Stan przedrakowy szyjki macicy występujący w nabłonku płaskim i powodowany bardzo głębokimi zaburzeniami różnicowania komórek zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka. Silnie wyrażone cechy atypowe komórek występują w ponad 2/3 grubości nabłonka. CIN 3 wymaga pilnej interwencji chirurgicznej.
- LSIL (ang. low grade squamous intraepithelial lesion) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne niskiego stopnia odpowiadające dysplazji niskiego stopnia CIN 1.
- HSIL (ang. high grade squamous intraepithelial lesion) stan, w którym obserwujemy zmiany dysplastyczne wysokiego stopnia odpowiadające dysplazji średniego - CIN 2 lub wysokiego - CIN 3 stopnia.

Tabela 5. Klasyfikacja zmian nowotworowych wg FIGO z 2009 r.

Stopień	Charakterystyka
I	Rak ściśle ograniczony do szyjki macicy
IA	Rak mikroinwazyjny, rozpoznawany wyłącznie mikroskopowo na podstawie materiału obejmującego całą zmianę nowotworową
IA1	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 3 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm
IA2	Głębokość naciekania podścieliska ≤ 5 mm od błony podstawnej, średnica zmiany $\leq 7,0$ mm
IB	Wszystkie przypadki zmian większych niż określone w stopniu IA2, widocznych klinicznie lub nie
IB1	Klinicznie widoczna zmiana $\leq 4,0$ cm
IB2	Klinicznie widoczna zmiana $> 4,0$ cm
II	Rak przechodzi poza szyjkę macicy bez dochodzenia do ścian miednicy, ale nacieka pochwę jedynie w górnych 2/3 długości
IIA	Nacieki przechodzi na sklepienie i/lub pochwę, ale nie przekracza 2/3 górnej części i nie nacieka przymacicza
IIA1	Klinicznie widoczna zmiana ≤ 4 cm
IIA2	Klinicznie widoczna zmiana > 4 cm
IIB	Nacieki przymacicze niedochodzące do kości miednicy (bez nacieku pochwy lub z naciekiem)

Stopień	Charakterystyka
III	Rak dochodzi do ścian miednicy (w badaniu przez odbytnicę nie stwierdza się wolnej przestrzeni między naciekiem a kością miednicy), naciek pochwy obejmuje dolną 1/3 długości, wszystkie przypadki wodonercza lub nieczynnej nerki (bez względu na rozległość procesu nowotworowego, stwierdzonego w badaniu zestawionym) zalicza się również do stopnia III zaawansowania raka
IIIA	Rak nacieka 1/3 dolną pochwy, w przymaciczach nie stwierdza się nacieków do kości
IIIB	Nacieki w przymaciczach do kości, obecność wodonercza lub nieczynnej nerki
IV	Przejęcie raka poza obszar miednicy mniejszej lub zajęcie śluzówki pęcherza moczowego bądź odbytnicy
IVA	Naciekanie sąsiednich narządów
IVB	Przerzuty odległe

Źródło: Raport Nr: OT.4331.22.2020

Epidemiologia

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie z 604 127 nowych przypadków i 341 831 zgonów odnotowanych w 2020 roku. Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 57% (GLOBOCAN 2020). Większość przypadków to gruczolakorak poprzedzony rakiem płaskonabłonkowym.

W Europie rocznie diagnozuje się około 58 169 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2020 roku). Rocznie na raka szyjki macicy umiera około 25 989 mieszanek Europy (dane na 2020 r.). Rak szyjki macicy znajduje się na dziewiątym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Europie, z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz jest trzecią najczęstszą przyczyną raka u kobiet w wieku 15-44 lat (ICO 2023).

W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (ICO 2023pl).

Tabela 6. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2023, ICO 2023pl i GLOBOCAN 2020.

Wskaźnik	Polska	Europa Wschodnia	Świat
Roczna liczba nowych zachorowań	3 862	32 348	604 127
Całkowita liczba zachorowań na 100 tys. mieszkańców	19,8	20,8	-
Wskaźnik zachorowań standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	12,3	14,5	13,3
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 0-74 lat*	1,30	1,42	1,39
Roczna liczba zgonów	2 137	15 854	341 831
Wskaźnik liczby zgonów na 100 tys. mieszkańców	11,0	10,2	-
Wskaźnik zgonów standaryzowany względem wieku na 100 tys. mieszkańców	5,86	6,06	7,2
Skumulowane ryzyko (%) w wieku 75 lat*	0,65	0,65	0,82

*prawdopodobieństwo lub ryzyko zachorowania/zgonu w wieku poniżej 75 r.ż. W przypadku raka parametr ten jest wyrażony jako wartość procentowa nowonarodzonych dzieci, u których należałoby oczekiwać, że rozwinie się dany rodzaj nowotworu przed 75 r.ż., w sytuacji gdyby zaobserwowano u nich wystąpienie raka w okresie pozbawionym przyczyn konkurencyjnych.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

KRN

Liczby zachorowań i zgonów według Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania C53 (rak szyjki macicy) w latach 2014 – 2022 podano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba zgonów i zachorowań u pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2015-2019. Dane z 2020 r. zostały pominięte ze względu na wpływ pandemii COVID-19 (KRN)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Zachorowania	2857	2780	2689	2566	2424	2494	1981	2201	2267
Zgony	1628	1585	1570	1609	1593	1569	1511	1361	1374

NFZ

W roku 2021 i 2022 funkcjonował program lekowy B.116 „Leczenie zaawansowanego raka szyjki macicy”, w ramach którego refundowano bewacyzumab. W 2021r. liczba pacjentów w programie wyniosła 78, a w 2022r. – 131. 01.05.2022r. program lekowy przestał obowiązywać. Refundacja bewacyzumabu w ramach leczenia raka szyjki macicy została przeniesiona do katalogu chemioterapii.

Dane opisane w tabeli przedstawiają liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego i chemioterapii. Źródłem danych jest NFZ.

Tabela 8. Liczebność populacji aktywni leczonej w ramach programu lekowego i chemioterapii

Rok sprawozdawczy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*	SUMA
Pacjenci C53	24983	25046	24038	23369	22700	22517	20105	20089	20007	15258	79584
Pacjenci w programach	5	9	7	10	7	6	13	95	140	10	217
Pacjenci w programie leczenia raka szyjki macicy								78	131		149
Pacjenci w chemioterapii	2439	2349	2401	2348	2277	2276	2082	2193	2308	1482	16395
Bewacyzumab		1	1	4	2	1		82	315	257	458

*Dane do 06.2023r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC)
- Prescrire International
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip DataBase
- UpToDate
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Cancer Institute (NCI)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- International Union Against Cancer (UICC)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.10.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, to jest do wytycznych opublikowanych po 2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W 3 odnalezionych wytycznych (PTGO 2024, ESGO/ESTRO/ESP 2023, NCCN 2024 v4) przedstawiono bezpośrednie zalecenia za stosowaniem cemiplimabu w ocenianej populacji (II linia leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy). W tej populacji zalecane jest również stosowanie: tizotumabu vedotin, pembrolizumabu oraz udział w badaniach klinicznych. Dodatkowo w wytycznej ESGO/ESTRO/ESP 2023, wskazano iż: u pacjentek z odległymi przerzutami w momencie rozpoznania, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię systemową, można rozważyć dodatkową radykalną radioterapię miednicy (z włączeniem IGBT (brachyterapia obrazowa) w wybranych przypadkach). U pacjentek z resztkową chorobą oligometastatyczną po leczeniu systemowym można również rozważyć dodatkowe leczenie regionalne (chirurgia, ablacja termiczna, radioterapia) w miejscach objętych chorobą.

W wytycznej PTGO z 2024 r. wskazano, iż cemiplimab jest zalecany jako leczenie drugiego rzutu. W uzasadnieniu przedstawiono wyniki badania klinicznego EMPOWER. Zalecenie podobnej treści przedstawiono również w wytycznej ESGO/ESTRO/ESP 2023: pacjentkom, u których nastąpiła progresja po pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, powinno zostać zaproponowane leczenie anty PD-1 - cemiplimabem - niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 pod warunkiem, że nie otrzymały one wcześniej immunoterapii. W wytycznej NCCN 2024 v4, cemiplimab wymieniono obok: pembrolizumabu (w leczeniu nowotworów TMB-H lub PD-L1-dodatnich lub guzów MSI-H/dMMR) i tizotumabu vedotin-tftv, jako jedną z preferowanych terapii II i kolejnych linii w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. W wytycznej JOG 2024 nie wymieniono bezpośrednio cemiplimabu, jednak przedstawiono zalecenie dla stosowania tej leków tej klasy: monoterapia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego może być stosowana u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których leczenie pierwotne okazało się nieskuteczne.

Szczegółowe zapisy z wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTGO 2024 (Polska)	<p><u>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i terapii raka szyjki macicy.</u></p> <p>Informacje dotyczące leczenia II linii nawrotu choroby:</p> <p><u>Cemiplimab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu EMPOWER (NCT 03257267) oceniano skuteczność monoterapii cemiplimabem, (przeciwciała anty PD-1), w poprawie OS u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (rmCC), stosowanego po chemioterapii pierwszego rzutu zawierającej platynę [siła dowodu IIA] • W badaniu uczestniczyło 608 pacjentek, które zostały zrandomizowane do terapii cemiplimabem lub wybrana przez badacza jednoskładnikową chemioterapię. W badaniu wykazano dłuższy OS w grupie cemiplimabu (12 mies. vs. 8,5 mies.) HR = 0,69 (95%CI = 0,56-0,84), niezależnie od podtypu histologicznego. Badanie to stanowi największe jak dotąd randomizowane badanie III fazy, w którym wykazano IS korzyść w zakresie przeżycia pacjentek z rmCC po niepowodzeniu pierwszej linii chemioterapii zawierającej platynę. W związku z tym cemiplimab jest zalecany jako leczenie drugiego rzutu (jeśli jest dostępny) [stopień rekomendacji 1] <p><u>Tizotumabu Vedotin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu III fazy innovaTV 301 (NCT04697628) badano skuteczność koniugatu przeciwciała-lek (ADC), tizotumabu vedotin (TV), u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii [siła dowodów IIA] • W badaniu uczestniczyły 482 pacjentki, które zostały zrandomizowane do terapii monoterapią TV, lub chemioterapią jednoskładnikową wybraną przez badacza (wybór spośród: topotekan, winorelbina, gemcytabina, irynotekan lub pemetreksed). Odpowiednio 64% i 27,5% pacjentek było wcześniej leczonych bewacyzumabem lub inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego (ICI). Wyniki wykazały 30% zmniejszenie ryzyka zgonu w ramieniu TV w porównaniu z chemioterapią: HR = 0,70 (95%CI = 0,54-0,89) oraz IS poprawę mediany PFS i OS. W związku z tym TV jest zalecaną opcją dla pacjentów z rmCC, u których wyczerpano możliwości leczenia pierwszego rzutu [stopień rekomendacji 1] <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stopień rekomendacji 1 – na podstawie dowodów o sile I lub II (jednomyślność ekspertów)*; • Stopień rekomendacji 2A - na podstawie dowodów o sile III (jednomyślność ekspertów)*;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																								
	<ul style="list-style-type: none"> • Stopień rekomendacji 2B - na podstawie dowodów o sile IV lub V (jednomyślność ekspertów)* lub o sile III (brak jednomyślności ekspertów); • Stopień rekomendacji 3 – dowody o dowolnej sile, jeżeli eksperci PTGO uważają, że procedura może być wykorzystana w określonych okolicznościach, ale nie jest odpowiednia (jednomyślność ekspertów)* <p>*Jednomyślność ekspertów zdefiniowana jako zgoda ≥85% członków grupy</p> <p>Sila dowodów zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)</p> <table border="1" data-bbox="368 427 1445 1240"> <thead> <tr> <th>Typ badania</th> <th>Ocena</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Przegląd systematyczny badań RCT</td> <td>IA</td> <td>Meta-analiza na podstawie przeglądu systematycznego badań RCT</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>Przegląd systematyczny badań RCT bez meta-analizy</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Badania eksperymentalne</td> <td>IIA</td> <td>Dobrze przeprowadzone badanie z randomizacją, w tym pragmatyczne badanie z randomizacją</td> </tr> <tr> <td>IIB</td> <td>Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne z pseudorandomizacją</td> </tr> <tr> <td>IIC</td> <td>Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>IID</td> <td>Badanie jednoramienne</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną</td> <td>IIIA</td> <td>Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>Dobrze przeprowadzone prospektywne badania kohortowe z jednoczesną grupą kontrolną</td> </tr> <tr> <td>IIIC</td> <td>Dobrze przeprowadzone prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną</td> </tr> <tr> <td>IIID</td> <td>Dobrze przeprowadzone retrospektywne badania kohortowe z jednoczesną grupą kontrolną</td> </tr> <tr> <td>IIIE</td> <td>Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Badanie opisowe</td> <td>IVA</td> <td>Seria przypadków – pretest / post-test</td> </tr> <tr> <td>IVB</td> <td>Seria przypadków – post test**</td> </tr> <tr> <td>IVC</td> <td>Inne badania na grupach pacjentów</td> </tr> <tr> <td>IVD</td> <td>Opisy przypadków</td> </tr> <tr> <td>Opinia eksperta</td> <td>V</td> <td>Opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym i raportach paneli ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> <p>* pretest / post-test - badanie, w którym pomiary są wykonywane przed i po podaniu ocenianej interwencji</p> <p>** post-test - badanie, w którym pomiary są wykonywane po podaniu ocenianej interwencji</p>	Typ badania	Ocena	Opis	Przegląd systematyczny badań RCT	IA	Meta-analiza na podstawie przeglądu systematycznego badań RCT	IB	Przegląd systematyczny badań RCT bez meta-analizy	Badania eksperymentalne	IIA	Dobrze przeprowadzone badanie z randomizacją, w tym pragmatyczne badanie z randomizacją	IIB	Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne z pseudorandomizacją	IIC	Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne bez randomizacji	IID	Badanie jednoramienne	Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych	IIIB	Dobrze przeprowadzone prospektywne badania kohortowe z jednoczesną grupą kontrolną	IIIC	Dobrze przeprowadzone prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną	IIID	Dobrze przeprowadzone retrospektywne badania kohortowe z jednoczesną grupą kontrolną	IIIE	Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne	Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – pretest / post-test	IVB	Seria przypadków – post test**	IVC	Inne badania na grupach pacjentów	IVD	Opisy przypadków	Opinia eksperta	V	Opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym i raportach paneli ekspertów
Typ badania	Ocena	Opis																																							
Przegląd systematyczny badań RCT	IA	Meta-analiza na podstawie przeglądu systematycznego badań RCT																																							
	IB	Przegląd systematyczny badań RCT bez meta-analizy																																							
Badania eksperymentalne	IIA	Dobrze przeprowadzone badanie z randomizacją, w tym pragmatyczne badanie z randomizacją																																							
	IIB	Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne z pseudorandomizacją																																							
	IIC	Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne bez randomizacji																																							
	IID	Badanie jednoramienne																																							
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych																																							
	IIIB	Dobrze przeprowadzone prospektywne badania kohortowe z jednoczesną grupą kontrolną																																							
	IIIC	Dobrze przeprowadzone prospektywne badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną																																							
	IIID	Dobrze przeprowadzone retrospektywne badania kohortowe z jednoczesną grupą kontrolną																																							
	IIIE	Dobrze przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne																																							
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – pretest / post-test																																							
	IVB	Seria przypadków – post test**																																							
	IVC	Inne badania na grupach pacjentów																																							
	IVD	Opisy przypadków																																							
Opinia eksperta	V	Opinie ekspertów oparte na doświadczeniu klinicznym i raportach paneli ekspertów																																							
ESGO/ESTRO/ESP 2023 (Europa)	<p>Wytyczna dotyczy zalecanych schematów leczenia pacjentek z rakiem szyjki macicy w różnych stadiach choroby – aktualizacja wytycznych na rok 2023.</p> <p>Leczenie pacjentek z przerzutami lub odległymi nawrotami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentek nieleczonych wcześniej chemioterapią, w dobrej kondycji medycznej, zalecana jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny ± bewacyzumab. Preferowanymi schematami są karboplatyna/paklitaksel i cisplatyna/paklitaksel [I, A]. • Pacjentki powinny przejść pełną ocenę kliniczno-diagnostyczną w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby oraz doboru najbardziej odpowiedniej metody leczenia, w tym najlepszego leczenia wspomagającego [V, A]. • Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest zalecane po dokładnej ocenie i omówieniu z pacjentką ryzyka wystąpienia istotnych działań toksycznych ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego [I, A]. • Dodanie pembrolizumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny ± bewacyzumab jest zalecane u pacjentek, u których guz wykazuje ekspresję PD-L1 z CPS ≥1 [I, A]. • Pacjentkom, u których nastąpiła progresja po pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny, powinno zostać zaproponowane leczenie anty PD-1 - cemiplimabem - niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 pod warunkiem, że nie otrzymały one wcześniej immunoterapii [I, A]. • U pacjentek z odległymi przerzutami w momencie rozpoznania, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię systemową, można rozważyć dodatkową radykalną radioterapię miednicy (z włączeniem IGBT (brachyterapia obrazowa) w wybranych przypadkach). U pacjentek z resztkową chorobą oligometastatyczną po leczeniu systemowym można również rozważyć dodatkowe leczenie regionalne (chirurgia, ablacja termiczna, radioterapia) w miejscach objętych chorobą [IV, C]. • Włączanie do badań klinicznych pacjentek z nawracającą/przerzutową chorobą jest silnie rekomendowane [V, A]. 																																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>I – dowody naukowe pochodzące z co najmniej jednego dużego badania randomizowanego z kontrolą, dobrą jakością metodologiczną lub metaanalizy badań randomizowanych bez wykazanej heterogeniczności</p> <p>II – dowody naukowe pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem niższej jakości metodologicznej lub metaanaliz badań randomizowanych, w której wykazano heterogeniczność</p> <p>III – dowody naukowe pochodzące z prospektywnych badań kohortowych</p> <p>IV – dowody naukowe pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub z badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>V – dowody naukowe pochodzące z badań bez kontroli, opisów przypadków lub opinii ekspertów</p> <p>A – silna rekomendacja, na podstawie wykazanej skuteczności i dodatkowej korzyści klinicznej</p> <p>B – umiarkowana-pozytywna rekomendacja, na podstawie silnych lub umiarkowanych jakościowo dowodów z niewielką dodatkową korzyścią kliniczną</p> <p>C – warunkowa rekomendacja, na podstawie niewystarczających dowodów dotyczących przewagi skuteczności lub korzyści nad ryzykiem stosowania interwencji</p> <p>D – umiarkowana-negatywna rekomendacja na podstawie średniej jakości dowodów naukowych wykazujących brak skuteczności lub wykazania negatywnych skutków stosowania</p> <p>E – negatywna rekomendacja na podstawie silnych dowodów wykazujących brak skuteczności lub wykazujących negatywne skutki stosowania.</p>
<p>NCCN 2024 v4 (USA)</p>	<p><u>Terapie II i kolejnej linii w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy</u></p> <p><u>Jeżeli nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia są poziomu 2A</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pembrolizumab w leczeniu nowotworów TMB-H lub PD-L1-dodatnich lub guzów MSI-H/dMMR • tisotumab vedotin-tftv • cemiplimab <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab; • paklitaksel; • paklitaksel związany z albuminą; • docetaksel; • fluorouracyl; • gemcytabina; • pemetreksed; • topotekan; • winorelbina; • irynotekan; <p>Przydatne w pewnych okolicznościach</p> <ul style="list-style-type: none"> • guzy PD-L1-dodatnie: niwolumab; • guzy HER2-dodatnie (IHC 3+ lub 2+): fam-trastuzumab deruxtecan-nxki; • guzy z dodatnią fuzją genu RET: selperkatynib; • guzy wykazujące fuzję genu NTRK: larotrektytib lub entrektytib; <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p>kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN;</p>
<p>JGO 2024 (Korea Południowa)</p>	<p><u>Zalecenia praktyki klinicznej w raku szyjki macicy - wytyczne Koreańskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej</u></p> <p>Pytanie kliniczne: Czy inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego poprawiają przeżywalność u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których leczenie pierwszej linii okazało się nieskuteczne?</p> <p>Rekomendacja: <u>Monoterapia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego może być stosowana u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, u których leczenie pierwotne okazało się nieskuteczne. [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: słaba/warunkowa za stosowaniem]</u></p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p><u>Jakość dowodów wg. GRADE:</u></p> <p>Wysoka – Przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowań;</p> <p>Umiarkowana – Umiarkowana pewność oszacowanego efektu interwencji: rzeczywisty efekt może być zarówno zbliżony do oszacowanego efektu, jak i może się do niego różnić</p> <p>Niska – Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone: rzeczywisty efekt może się istotnie różnić się od efektu oszacowanego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Bardzo niska - Bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu interwencji: rzeczywisty efekt będzie się prawdopodobnie znacznie różnił od efektu oszacowanego</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Silna za -</i></p> <p><i>Słaba/ warunkowa za -</i></p> <p><i>Słaba/ warunkowa przeciw -</i></p> <p><i>Silna przeciw -</i></p>
SGO 2022 (USA)	<p><u>Wytuczna dotyczy zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu terapii ICI.</u></p> <p><u>Wśród występujących irAEs, związanych z zastosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych wymienienia się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Skórne działania niepożądane (u 10-50% pacjentów stosujących terapię ICI) – inhibitory PD-L1 mają najniższy wskaźnik toksyczności dermatologicznej wśród pacjentów leczonych inhibitorami punktów kontrolnych i dotyczą mniej niż 10% pacjentów. Mediana wystąpienia skórnych działań niepożądanych wynosi 3 tygodnie, a najczęstszym objawem skórnym jest wysypka, często związana ze światłem. • Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego, w tym biegunka, zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, nudności o niskim stopniu nasilenia. Częstość występowania biegunki waha się od 20% w przypadku monoterapii ICI do 44% w przypadku leczenia skojarzonego. Zapalenie jelita grubego/biegunka występują średnio po 9 tygodniach od rozpoczęcia terapii, ale mogą się pojawić po pierwszej infuzji. • Działania niepożądane dotyczące układu endokrynnego, najczęściej związane z zaburzeniami czynności tarczycy (niedoczynność i zapalenie tarczycy) oraz niedoczynnością/zapaleniem przysadki mózgowej (centralna niedoczynność tarczycy, centralna niedoczynność kory nadnerczy i hipogonadyzm hipogonadotropowy). Pojawiają się ok. 6 tygodnia terapii i utrzymują się >30 tygodni. • Działania niepożądane dotyczące układu oddechowego – zapalenie płuc jest najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony układu oddechowego u pacjentów leczonych ICI. Występuje u ok. 5% pacjentów, ale odpowiada za 35% przypadków śmiertelnych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym z inhibicją PD-1/PD-L1. • Działania niepożądane dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego i reumatologicznego – u 1-43% pacjentów występuje ból stawów, a u 2-20% ból mięśni. • Działania niepożądane ze strony nerek występują u 2-5% pacjentów, ale coraz więcej dowodów wskazuje na uszkodzenie nerek niskiego stopnia występujące u 29% pacjentów. • Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, z których miastenia, zapalenie opon mózgowych oraz poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego występują częściej u pacjentów leczonych anti-PD-1/anty-PD-L1. • Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego, takie jak autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP), zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS), niedokrwistość aplastyczna, limfopenia, małopłytkowość immunologiczna (ITP) i nabyta hemofilia, mogą wystąpić podczas leczenia ICI, ale są bardzo rzadkie. • Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego, w tym zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, zwłóknienie, zaburzenia rytmu i niewydolność serca. • Działania niepożądane dotyczące narządu wzroku są rzadkie w przypadku terapii ICI (<1%). Odnotowano kilka przypadków zapalenia błony naczyniowej oka, obwodowego wrzodziejącego zapalenia rogówki, zapalenia nadtwardówki i zapalenia powiek, z medianą czasu występowania objawów wynoszącą 2 miesiące. <p><u>Postępowanie z pojawiającymi się zdarzeniami niepożądanymi zależy od stopnia nasilenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień 1 (łagodne, bezobjawowe lub tylko łagodne objawy, interwencja niewskazana): kontynuacja terapii z uwzględnieniem procesu ścisłego monitorowania (wyjątki obejmują pewne neurologiczne, hematologiczne i kardiologiczne irAEs, które mogą uzasadniać trwałe przerwanie stosowania), opieka wspomagająca, • stopień 2 (umiarkowane objawy, szybka reakcja na interwencję): rozważenie wstrzymania terapii do momentu redukcji nasilenia zdarzeń niepożądanych do stopnia 1, rozważenie leczenia systemowego z zastosowaniem sterydów, opieka wspomagająca, • stopień 3 (ciężkie lub istotne z medycznego punktu widzenia zdarzenia niepożądane, ale nie zagrażają bezpośrednio życiu, brak szybkiej reakcji na leczenie wspomagające, wskazana hospitalizacja lub przedłużona hospitalizacja): wstrzymanie terapii z rozważeniem trwałego odstawienia leczenia, rozpoczęcie dożylnego podawania kortykosteroidów w dużych dawkach ze zmniejszaniem dawki przez co najmniej 4-6 tygodni, hospitalizacja i konsultacja specjalistyczna, leczenie wspomagające, • stopień 4 (zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja): trwałe odstawienie leczenia, intensywna terapia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach katalogu chemioterapii:

- bewacyzumab,
- paklitaksel,
- fluorouracyl,
- topotekan,
- winorelbina,
- irynotekan






Dodatkowo w ramach PL B.159 jest również refundowana terapia pembrolizumabem, jednak nie można go stosować u pacjentek stosujących wcześniej chemioterapię systemową (za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • topotekan; • irynotekan; • paklitaksel; • winorelbina; • gemcytabina; • ponowna terapia platyną z paklitakselem; • udział w badaniach klinicznych; 	<p>Wnioskowane wskazanie dla cemiplimabu to leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi <i>National Comprehensive Cancer Network</i> z 2024 roku cemiplimab stanowi jeden z preferowanych schematów leczenia w II i kolejnych liniach terapii nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Pozostałe preferowane schematy leczenia to: pembrolizumab i tisotumab vedotin-tftv (NCCN 2024).</p> <p>Tisotumab vedotin-tftv nie jest refundowany w Polsce, natomiast kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem nie uwzględniają pacjentek wcześniej leczonych chemioterapią opartą na związkach platyny (...).</p> <p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi <i>National Comprehensive Cancer Network</i> z 2024 roku inne zalecane schematy leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy obejmują chemioterapię: bewacyzumab, paklitaksel, paklitaksel związany z albuminą, docetaksel, fluorouracyl, gemcytabina, pemetreksed, topotekan, winorelbina, irynotekan (NCCN 2024). (...)</p> <p>Wskazania refundacyjne dla docetakselu, gemcytabiny i pemetreksedu nie obejmują leczenia raka szyjki macicy. (...)</p> <p>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, który w warunkach Polskich obejmuje: topotekan, irynotekan, ponownie platynę z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych.</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż zakres uwzględnionych komparatorów nie pokrywa się całkowicie z komparatorami uwzględnionymi w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (patrz tabela 10 i rozdz. 4.1.4 AWA)</p>

Tabela 11. Różnice w odsetkach pacjentów stosujących dany schemat chemioterapii w ramach I linii leczenia, przed randomizacją w badaniu EMPOWER-Cervical 1, a rozpowszechnieniem terapii w ramieniu komparatora dla populacji polskiej

Komparator	Odsetki populacji w badaniu EMPOWER-Cervical 1, stosujących dany lek I linii terapii (n/N)	Odsetki uwzględnione w analizach wnioskodawcy
gemcytabina	37,7% (229/608)	
irynotekan	7,4% (45/608)	
paklitaksel	0% (0/608)	
pemetreksed	37,8% (230/608)	
topotekan	6,7% (41/608)	

Komparator	Odsetki populacji w badaniu EMPOWER-Cervical 1, stosujących dany lek I linii terapii (n/N)	Odsetki uwzględnione w analizach wnioskodawcy
winorelbina	10,3% (63/608)	■
SUMA	100%	■

■

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL) „była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w monoterapii (Libtayo; CEM) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny”.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny	Nie przedstawiono	Domyślnie do AKL nie włączano badań prowadzonych w populacji innej, niż wskazana w kryteriach włączenia. Wybór zasadny
Interwencja	Cemiplimab w monoterapii 350 mg co 3 tygodnie	Nie przedstawiono	Domyślnie do AKL nie włączano badań, w których cemiplimab stosowano w innym dawkowaniu, niż wskazane (zgodne z ChPL). Wybór zasadny
Komparatory	Topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych	Nie przedstawiono	Jako komparator wskazano koszyk terapii, który został określony zgodnie z terapiami finansowanymi w ocenianej populacji w Polsce. W badaniu klinicznym dla cemiplimabu stosowana była chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina. Patrz rozdz. 3.5 i 3.6 AWA
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS); Ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate; ORR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie; Jakość życia oceniana przy pomocy European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30); Profil bezpieczeństwa;	Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;	Brak uwag.
Typ badań	Prospektywne, randomizowane, kontrolowane pierwotne badania kliniczne; Badania efektywności praktycznej; Przeglądy systematyczne, raporty/opracowania HTA;	Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; Badania opisowe; Badania opublikowane jedynie jako abstrakty konferencyjne; Badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników	Brak uwag.
Inne kryteria	Język angielski, polski	Brak publikacji pełnotekstowej	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Jako datę wyszukiwania podano 19 kwietnia 2024 r. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym: NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium), AWTC (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre) oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu)

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystane hasła i sposób ich łączenia. Zastosowane strategie wyszukiwania uwzględniały nazwę choroby i wnioskowanej technologii. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora, punktów końcowych oraz języka publikacji.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i komparatora. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18 września 2024 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikacje, które ukazały się po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Zostały one opisane w ramach uzupełnienia minimalnych: *Tuninetti 2024*

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją: EMPOWER-Cervical 1, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią. Dodatkowo włączono również badanie skuteczności praktycznej MITO 44.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 2 opracowań wtórnych – *Maiorano 2022* i *Wang 2024*

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EMPOWER-Cervical 1 <i>Tewari 2022</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Regeneron Pharmaceuticals i Sanofi</i></p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, dwuramiennie, równoległe badanie kliniczne z randomizacją</p> <p>Liczba ośrodków:</p> <ul style="list-style-type: none"> 97 ośrodków, w tym 5 ośrodków w Polsce; <p>Mediana okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 18,2 mies. [zakres: 6,0; 38,2] <p>Hipoteza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>superiority</i> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa badana: CEM 350 mg co 3 tygodnie; Grupa komparatora: chemioterapia na podstawie wyboru badacza; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <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 neuroendokrynnych (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 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 lub 1; wiek ≥ 18 lat; prawidłowe funkcje wątroby, nerek i szpiku kostnego; przewidywana długość życia > 12 tygodni; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <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</i>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> 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). <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie osłabienie jamy ustnej i gardła lub układu oddechowego aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub prątkowe, które uznano za wymagające leczenia; typ histologiczny raka: mięsak lub nowotwór neuroendokrynny; wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1; <p><u>Liczba pacjentów: 608</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CEM: 304 chemioterapia: 304 	<p><i>and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30);</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo;
<p>MITO 44 <i>Tuninetti 2024</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Wieloośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej</p> <p>Okres badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> 03.2022 –12.2023; <p>Liczba ośrodków:</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 ośrodków we Włoszech; <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> CEM 350 mg co 3 tygodnie; 	<p><u>Kryteria włączenia (zgodne z badaniem EMPOWER-Cervical 1), m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat; histologicznie potwierdzone rozpoznanie nawracającego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy; wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie; brak kwalifikacji lub możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym; <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci po przeszczepie narządów wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1 obecność nieleczonych przerzutów do mózgu <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 135 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR; OS; bezpieczeństwo;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
EMPOWER-Cervical 1	2*	0**	1	3	IIA

* centralny schemat randomizacji zapewniany przez interaktywny system odpowiedzi głosowej (IVRS)/interaktywny system odpowiedzi internetowej (IWRS) wyznaczonemu farmaceutowi prowadzącemu badanie (lub wykwalifikowanej osobie wyznaczonej);

** badanie otwarte.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	EMPOWER-Cervical 1	Komentarz (EMPOWER-Cervical 1)
Randomizacja	Niskie	Właściwa randomizacja.
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Technologia interaktywnej odpowiedzi.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie	Badanie otwarte
Zaślepienie oceny efektów	Nieznane	Biorąc pod uwagę fakt oceny m.in. przeżycia całkowitego (pierwszorządowy punkt końcowy), wydaje się że ryzyko błędu systematycznego nie jest wysokie
Niekompletność wyników	Niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami.
Selektywne raportowanie	Niskie	Opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

Tabela 16. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/cel badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	Definicja PK	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowanie wyników	Suma
MITO 44	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	6

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Zgodnie ze skalą Jadad badanie EMPOWER-Cervical 1 oceniono na 3 pkt. w skali Jadad. Obniżona ocena wynika z otwartego charakteru badania (brak zaślepienia). Zgodnie z opinią autorów badania stosowanie zaślepienia jest niepraktyczne ze względu na różnice w harmonogramie i różnice w profilach działań niepożądanych pomiędzy cemiplimabem a chemioterapią (tj. zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego w przypadku cemiplimabu i supresja liczby białych krwinek w przypadku chemioterapii).
- Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania EMPOWER-Cervical 1 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego (...). Wysokie ryzyko błędu systematycznego obserwowano jedynie dla domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, z uwagi na otwarty charakter badania. W przypadku domeny dotyczącej zaślepienia oceny efektów ryzyko błędu systematycznego oceniono jako nieznane (...).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Ograniczeniem analizy jest włączenie jedynie 1 badania randomizowanego (...).
- Chemioterapia z wyboru badacza w badaniu EMPOWER-Cervical 1 obejmowała: pemetreksed, gemcytabinę, topotekan, irynotekan i winorelbinę, podczas gdy zgodnie z wynikami badania ankietowego, w warunkach Polskich, koszyk terapii w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny

obejmuje także ponowne leczenie platyną z paklitakselem, paklitaxel oraz udział w badaniach klinicznych, natomiast nie obejmuje leczenia pemetreksedem z uwagi na brak refundacji w tym wskazaniu.

- W ramach niniejszego przeglądu nie przedstawiono wyników w subpopulacjach chorych w zależności od obecności przerzutów w wątrobie (abstrakt *Baramidze 2022*) ani wyników bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania przedstawionych w suplemencie publikacji *Tewari 2022*, z uwagi na niewielką częstość wystąpień (0-1,3% w grupie cemiplimebu i 0% w grupie chemioterapii). Nie przedstawiono także nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych i poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych na stronie internetowej clinicaltrials.gov.
- Jakość włączonych do analizy opracowań wtórnych oceniono na umiarkowaną do krytycznie niskiej w skali AMSTAR 2. Jakość opracowań wtórnych *Maiorano 2022* i *Wang 2024* została oceniona jako niska z powodu braku przedstawienia listy wykluczonych badań. W opracowaniu *Maiorano 2022* nie przeprowadzono metaanalizy. W obu opracowaniach zidentyfikowano ponadto błędy w zakresie domen niekrytycznych m.in. brak informacji o powtórzeniu ekstrakcji danych i brak przedstawienia źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu/metaanalizy

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie podgrup wydzielonych pod względem leku stosowanego w ramach poprzednich linii terapii systemowej (przed randomizacją do badania EMPOWER-Cervical 1), nie wykazano IS różnic dla OS dla poszczególnych leków uwzględnionych jako komparator w AKL wnioskodawcy. IS różnica została wykazana jedynie dla subpopulacji leczonej poprzednio pemetreksedem, który nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
- Dla topotekanu, irynotekanu i winorelbinay, wyniki OS pochodzą od bardzo mało licznych grup (6-10% ogólnej liczby uczestników badania EMPOWER-Cervical 1), co ogranicza wiarygodności wnioskowania na ich podstawie.
- Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w badaniu EMPOWER-Cervical 1 i wskazane przez ekspertów odsetki pacjentów stosujących te terapie w Polsce różnią się (). Powyższe różnice obniżają wiarygodność wnioskowania z badania EMPOWER-Cervical 1 dla populacji polskiej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie EMPOWER-Cervical 1

Mediana okresu obserwacji w badaniu dla wyników prezentowanych w publikacji pełnotekstowej *Tewari 2022* wynosiła 18,2 miesiąca (zakres: 6,0; 38,2). Mediana czasu leczenia wynosiła 15,2 tygodnia (zakres: 1,4; 100,7) w grupie cemiplimabu oraz 10,1 tygodnia (zakres: 1,0; 81,9) w grupie chemioterapii.

Mediana okresu obserwacji dla wyników prezentowanych w abstrakcie *Oaknin 2022* wynosiła 30,2 miesiąca (zakres: 18,0; 50,2). W abstrakcie *Oaknin 2022* przedstawiono wyniki dotyczące OS.

Mediana wieku pacjentek włączonych do badania EMPOWER-Cervical 1 wynosiła: 51 lat (zakres: 22-81) w grupie CEM i 50 lat (zakres: 24-87) w grupie CHT. 47% chorych była w stanie sprawności ECOG 0, a 53% - w stanie sprawności ECOG 1. U 78% typ histologiczny nowotworu zakwalifikowano jako płaskonabłonkowy, u pozostałych (22%) – jako gruczolakorak lub rak gruczolakowaty.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu EMPOWER-Cervical 1, przedstawiona w publikacji głównej (*Tewari 2022* - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.), mediana OS wynosiła:

- dla CEM 12,0 mies. (95%CI: 10,3; 13,5);
- dla CHT 8,5 mies. (95%CI: 7,5; 9,6).

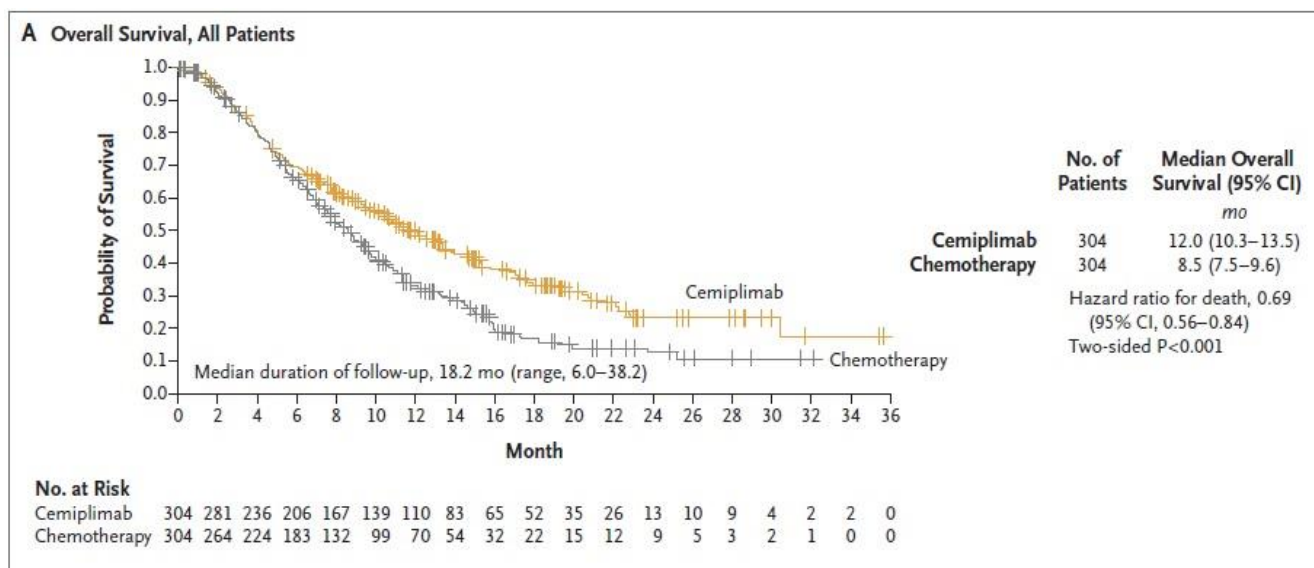
W badaniu wykazano IS różnicę na korzyść CEM: HR=0,69 (95%CI: 0,56; 0,84), p<0,001.

Wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Oaknin 2022*, dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 30,2 mies.) są zgodne z wynikami z publikacji głównej: HR=0,66 (95%CI: 0,55; 0,79), p<0,00001. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. OS z badania EMPOWER-Cervical 1 – populacja całkowita

	CEM, N=304		CHT, N=304		HR (95%CI)	p
	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.		
Populacja całkowita - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.	184/304 (60,5)	12,0 (10,3; 13,5)	211/304 (69,4)	8,5 (7,5; 9,6)	0,69 (0,56; 0,84)	<0,001
Populacja całkowita – mediana okresu obserwacji 30,2 mies.*	bd	11,7(bd)	bd	8,5 (bd)	0,66 (0,55; 0,79)	<0,00001

bd – brak danych; * na podstawie abstraktu *Oaknin 2022*



Wykres 1. Krzywa Kaplana-Mayer dla OS z badania EMPOWER-Cervical 1 [Tewari 2022]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla subpopulacji wydzielonych w badaniu pod względem stosowanej przez pacjentki poprzednich linii terapii systemowej. Różnice IS wykazano jedynie dla subpopulacji pacjentek leczonych wcześniej pemetrekselem. W pozostałych subpopulacjach różnice były nieistotne statystycznie. Należy zwrócić uwagę, iż w populacji polskiej terapia pemetrekselem nie jest refundowana w leczeniu pacjentek z populacji docelowej.

Tabela 18. OS z badania EMPOWER-Cervical 1 – subpopulacje wydzielone w zależności od chemioterapii stosowanej przez rozpoczęciem badania

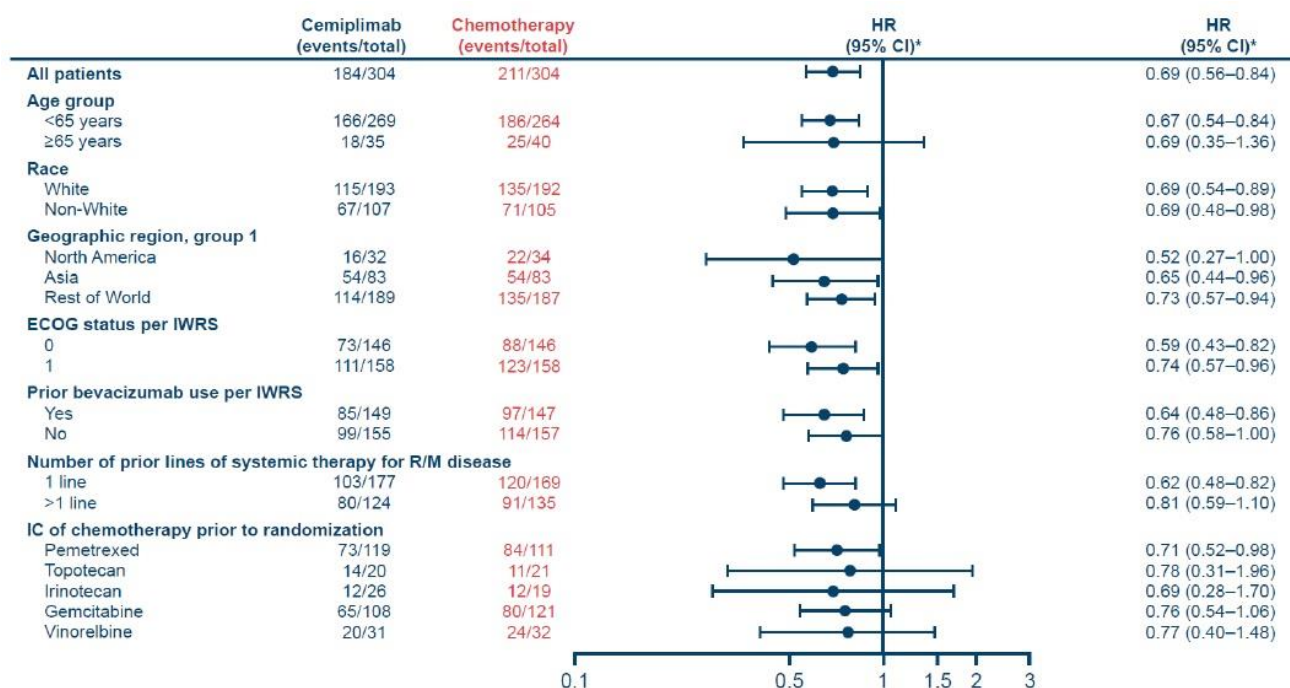
	CEM, N=304		CHT, N=304		HR (95%CI)	p
	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.		
Pemetrekselem	73/119 (61,3)	12,5 (7,5; 15,3)	84/111 (75,7)	7,7 (6,4; 9,8)	0,71 (0,52; 0,98)	<0,05
Topotekan	14/20 (70,0)	7,0 (3,9; 15,0)	11/21 (52,4)	6,5 (4,4; 8,8)	0,78 (0,31; 1,96)	ns
Irynotekan	12/26 (46,2)	15,8 (11,2; ne)	12/19 (63,2)	11,8 (6,9; 14,9)	0,69 (0,28; 1,70)	ns
Gemcytabina	65/108 (60,2)	10,7 (9,2; 13,3)	80/121 (66,1)	9,0 (7,0; 10,6)	0,76 (0,54; 1,06)	ns

	CEM, N=304		CHT, N=304		HR (95%CI)	p
	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.		
Winorelbina	20/31 (64,5)	10,3 (3,4; 22,8)	24/32 (75,0)	7,6 (5,2; 13,2)	0,77 (0,40; 1,48)	ns

W badaniu przedstawiono również wyniki dla subpopulacji wydzielonych pod względem stanu sprawności ECOG, wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab, wieku, rasy, regionu geograficznego oraz liczby wcześniejszych linii terapii (łącznie 18 subpopulacji). Różnice IS na korzyść CEM względem CHT wykazano dla 10 subpopulacji pacjentek:

- w wieku < 65 lat: HR = 0,67 (95%CI: 0,54; 0,84);
- rasy białej: HR = 0,69 (95%CI: 0,54; 0,89);
- rasy nie białej: HR = 0,69 (95%CI: 0,48; 0,98);
- rejonu Azji: HR = 0,65 (95%CI: 0,44; 0,96);
- rejonu reszta świata: HR = 0,73 (95%CI: 0,57; 0,94);
- ECOG =0: HR = 0,59 (95%CI: 0,43; 0,82);
- ECOG = 1: HR = 0,74 (95%CI: 0,57; 0,96);
- stosujących wcześniej bewacyzumab: HR = 0,64 (95%CI: 0,48; 0,86);
- po 1 linii wcześniejszej terapii: HR = 0,62 (95%CI: 0,48; 0,82);

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.



Wykres 2. OS w badaniu EMPOWER-Cervical 1 – subpopulacje chorych [Tewari 2022]

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu EMPOWER-Cervical 1, przedstawiona w publikacji głównej (Tewari 2022 - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.), mediana PFS wynosiła:

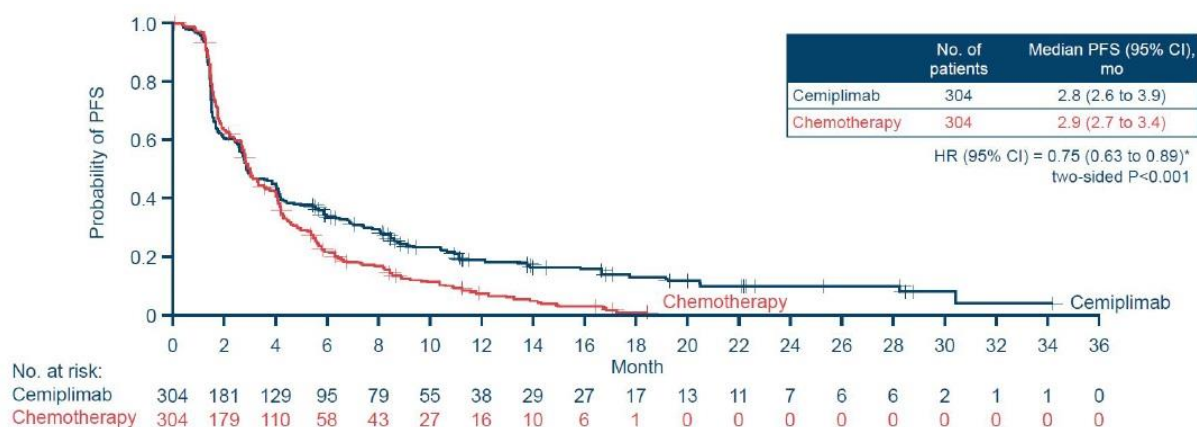
- dla CEM 2,8 mies. (95%CI: 2,6; 3,9);
- dla CHT 2,9 mies. (95%CI: 2,7; 3,4).

W badaniu wykazano IS różnicę na korzyść CEM: HR=0,75 (95%CI: 0,63; 0,89), p<0,001.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. PFS z badania EMPOWER-Cervical 1 – populacja całkowita

	CEM, N=304		CHT, N=304		HR (95%CI)	p
	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.		
Populacja całkowita - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.	253/304 (83,2)	2,8 (2,6; 3,9)	269/304 (88,5)	2,9 (2,7; 3,4)	0,75 (0,63; 0,89)	<0,001

**Wykres 3. Krzywa Kaplan-Mayer dla PFS z badania EMPOWER-Cervical 1 [Tewari 2022]**

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 wykazano IS różnice pod względem PFS na korzyść CEM dla populacji z podtypem histologicznym rak płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, SCC) szyjki macicy:

- HR = 0,71 (95%CI: 0,58; 0,86), p<0,001;

Nie wykazano występowania IS różnic dla gruczolakoraka i raka gruczolakowatego (ang. adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma, AC):

- HR = 0,91 (95%CI: 0,62; 1,34), p=ns;

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. PFS z badania EMPOWER-Cervical 1 – subpopulacje w zależności od typu histologicznego

	CEM, N=304		CHT, N=304		HR (95%CI)	p
	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.		
SCC	197/239 (82,4)	2,8 (2,6; 4,0)	214/238 (89,9)	2,9 (2,7; 3,9)	0,71 (0,58; 0,86)	<0,001
AC	56/65 (86,2)	2,7 (2,3; 4,0)	55/66 (83,3)	2,8 (2,0; 3,2)	0,91 (0,62; 1,34)	ns

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 przedstawiono również wyniki dla PFS w subpopulacjach wydzielonych pod względem występowania ekspresji PD-L1. Różnice IS na korzyść CEM wykazano u pacjentów, dla których nie było dostępnych danych o ekspresji PD-L1:

- HR = 0,71 (95%CI: 0,56; 0,90) p<0,05;

Dla pozostałych analizowanych subpopulacji (występowanie ekspresji PD-L1, ekspresja ≥1%, ekspresja <1%), nie wykazano IS różnic.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. PFS z badania EMPOWER-Cervical 1 – subpopulacje w zależności od ekspresji PD-L1

	CEM, N=304		CHT, N=304		HR (95%CI)	p
	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.	n/N (%)	Mediana (95%CI), mies.		
Brak danych o ekspresji PD-L1	147/178 (82,6)	2,8 (2,7; 4,0)	154/176 (87,5)	2,8 (2,6; 3,5)	0,71 (0,56; 0,90)	<0,05
Ekspresja PD-L1	106/126 (84,1)	2,8 (1,7; 4,0)	115/128 (89,8)	2,9 (2,6; 4,0)	0,82 (0,62; 1,08)	ns
- ≥1%	68/82 (82,9)	3,0 (1,7; 5,5)	70/80 (87,5)	2,9 (1,8; 4,2)	0,76 (0,53; 1,08)	ns
- <1%	38/44 (86,4)	1,9 (1,4; 4,0)	45/48 (93,8]	2,9 (2,0; 4,2)	1,00 (0,62; 1,60)	ns

Odpowiedź na leczenie

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 w grupie CEM wykazano IS większą częstości wystąpienia:

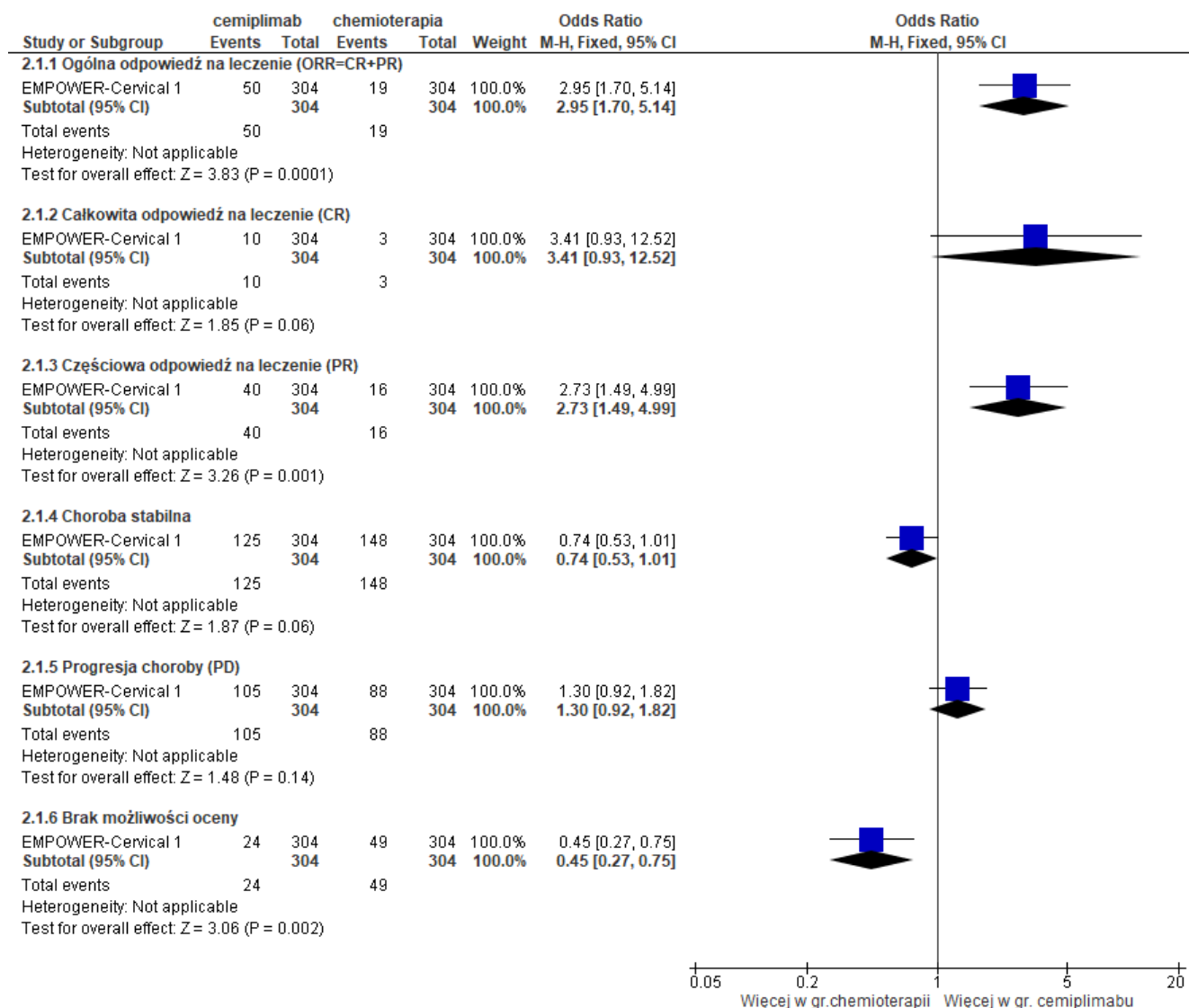
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (CR+PR):
 - OR = 2,95 (95%CI: 1,70; 5,14), p=0,0001;
 - RD = 0,10 (95%CI: 0,05; 0,15), p<0,0001;
 - NNT 18,2 mies.= 10 (95%CI: 7; 20),
- częściowej odpowiedzi na leczenie:
 - OR = 2,73 (95%CI: 1,49; 4,99), p=0,001;
 - RD = 0,08 (95%CI: 0,03; 0,12), p=0,0007;
 - NNT18,2 mies.= 13 (95%CI: 9; 30)

Mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 16,4 mies. (95%CI: 12,4; nie osiągnięto) w grupie CEM oraz 6,9 mies. (95%CI: 5,1; 7,7) w grupie CHEM. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła: 2,7 mies. (zakres: 1,2; 11,4) w grupie CEM oraz 1,6 mies. (zakres: 1,2; 9,0) w grupie CHEM.

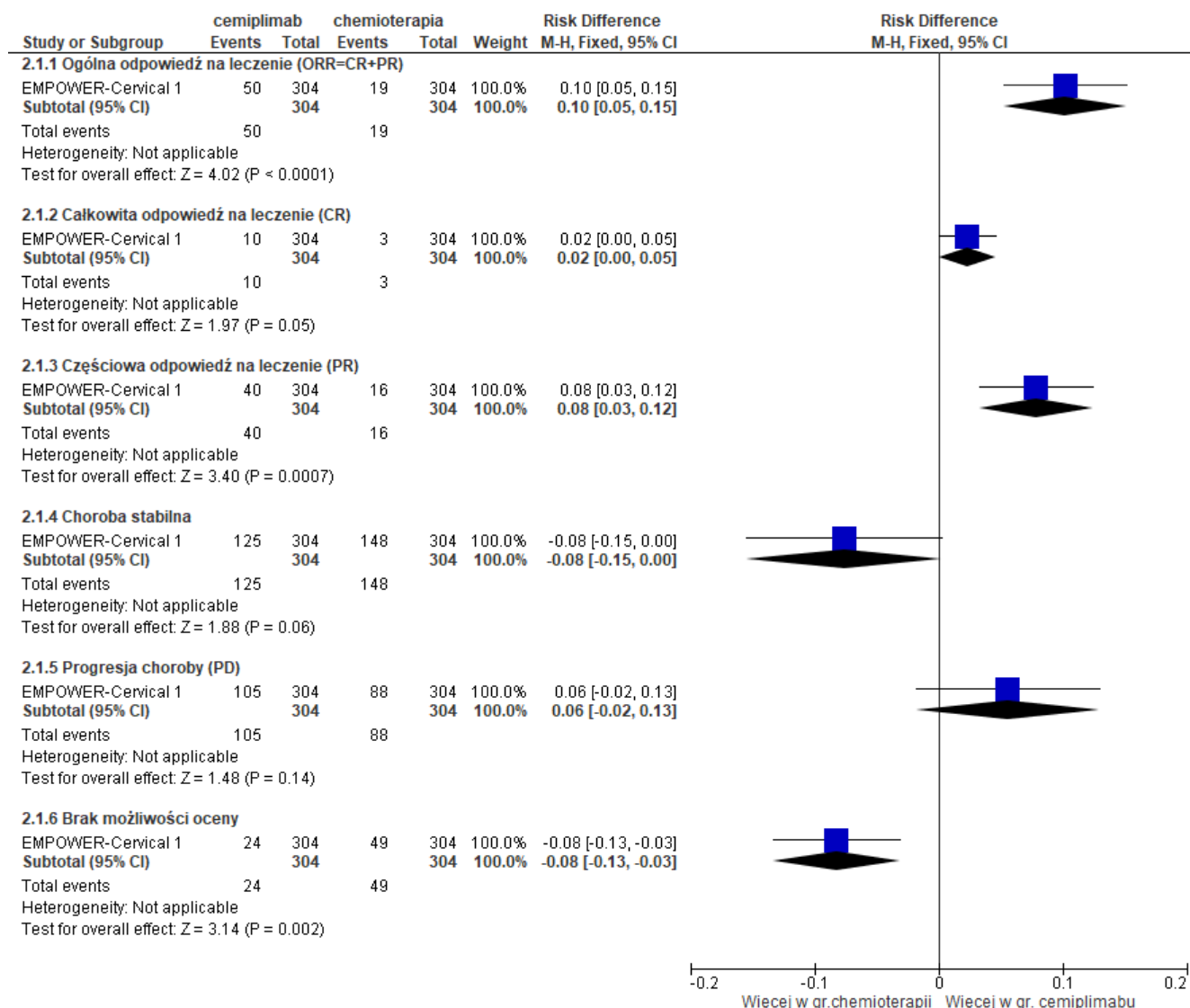
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach.

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM – populacja całkowita.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNT (95%CI)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR)	50 (16) / 19 (6)	304 /304	2,95 (1,70; 5,14)	0,0001	0,10 (0,05; 0,15)	<0,0001	10 (7; 20)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	10 (3) / 3 (1)	304 /304	3,41 (0,93; 12,52)	ns	0,02 (0,0001; 0,05)	<0,05	44 (22; 9726)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	40 (13) /16 (5)	304 /304	2,73 (1,49; 4,99)	0,001	0,08 (0,03; 0,12)	0,0007	13 (9; 30)
Choroba stabilna (SD)	125 (41) /148 (49)	304 /304	0,74 (0,53; 1,01)	ns	-0,08 (-0,15; 0,00]	ns	na
Progresja choroby (PD)	105 (35) /88 (29)	304 /304	1,30 (0,92; 1,82)	ns	0,06 (-0,02; 0,13)	ns	na
Brak możliwości oceny	24 (8) / 49 (16)	304 /304	0,45 (0,27; 0,75)	0,002	-0,08 (-0,13; -0,03)	0,002	na



Wykres 4. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM – populacja całkowita (OR) [AKL Libtayo]



Wykres 5. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM – populacja całkowita (RD) [AKL Libtayo]

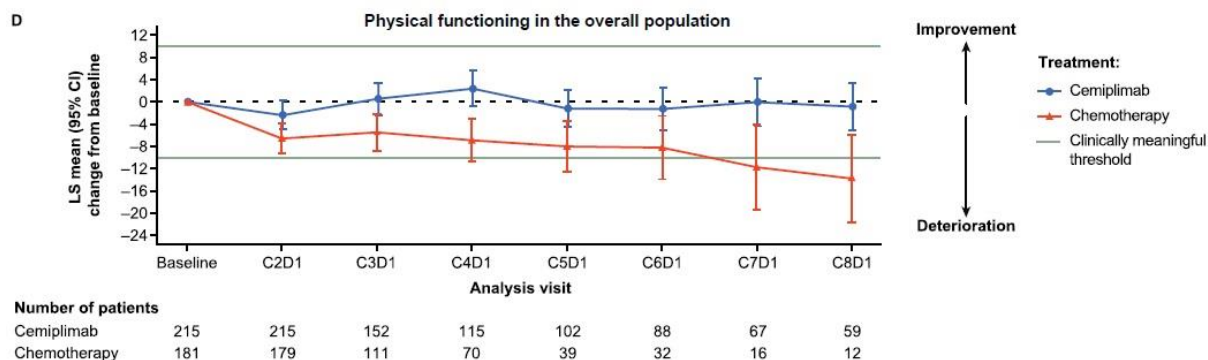
Jakość życia

Odsetek pacjentek, które wypełniły kwestionariusz European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), był większy niż 95% na początku badania, i wynosił około 90% wśród chorych, którzy ukończyli badanie.

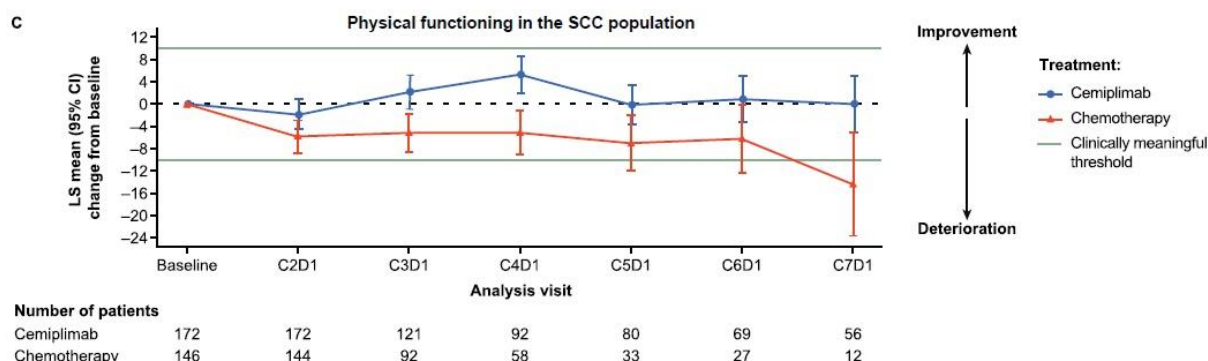
W badaniu EMPOWER-Cervical 1 średnia różnica zmiany wyniku skali EORTC QLQ-C30, szacowana metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu w grupach CEM i CHEM cemiplimabem wyniosła:

- o 7,81 pkt. (95%CI: 3,33; 12,33), p=0,0004 dla populacji całkowitej
- o 8,49 pkt. (95%CI: 3,77; 13,21), p=0,0003 dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach

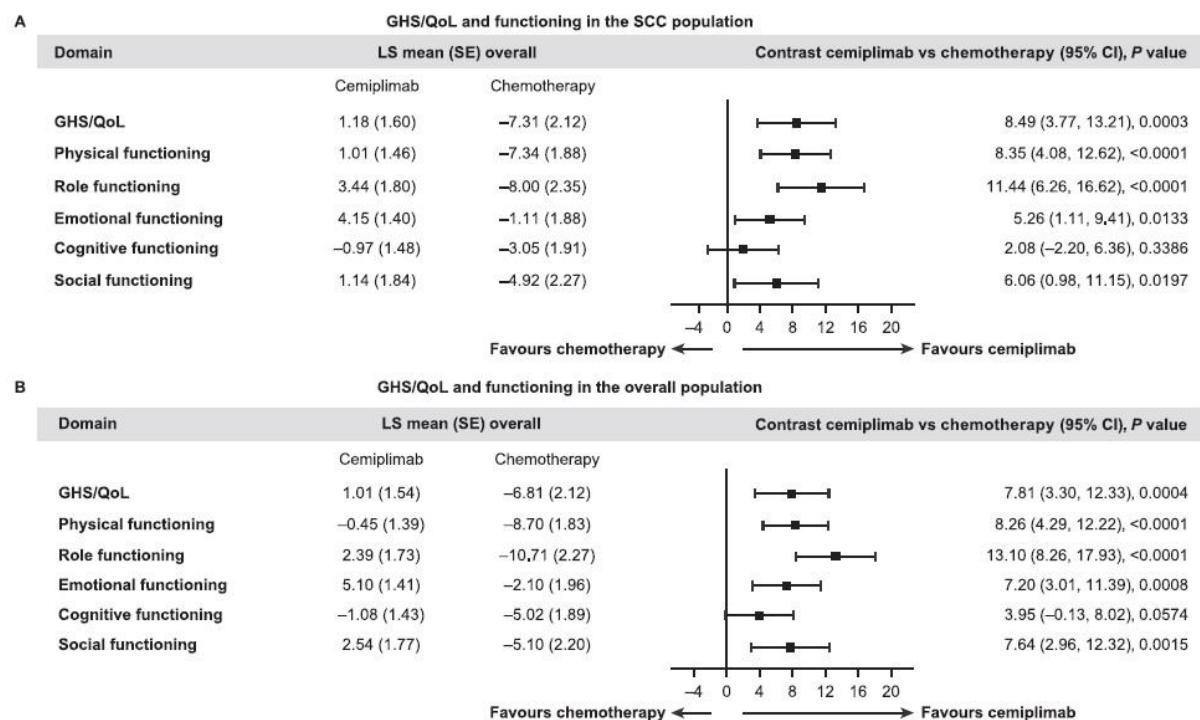


Wykres 6. Zmiana skali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 – populacja całkowita (Oaknin 2022).



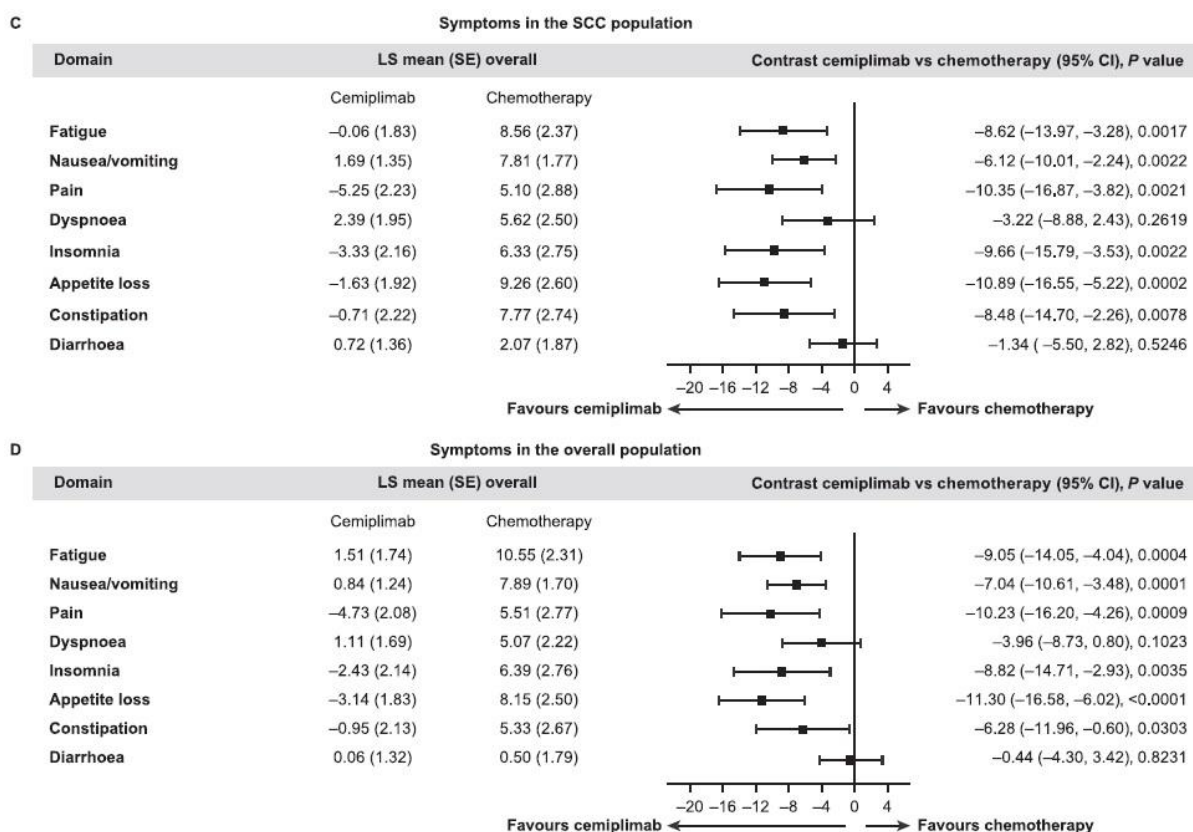
Wykres 7. Zmiana skali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 – populacja SCC (Oaknin 2022).

Na poniższym wykresie przedstawiono średnie różnice zmian od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu wyników skal GHS/QoL i dotyczących funkcjonowania kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupach CEM i CHEM.



Wykres 8. Zmiana wyników skal GHS/QoL i dotyczących funkcjonowania EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (Oaknin 2022).

Na poniższym wykresie przedstawiono średnie różnice zmian od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu wyników skal dotyczących objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupach CEM i CHEM.



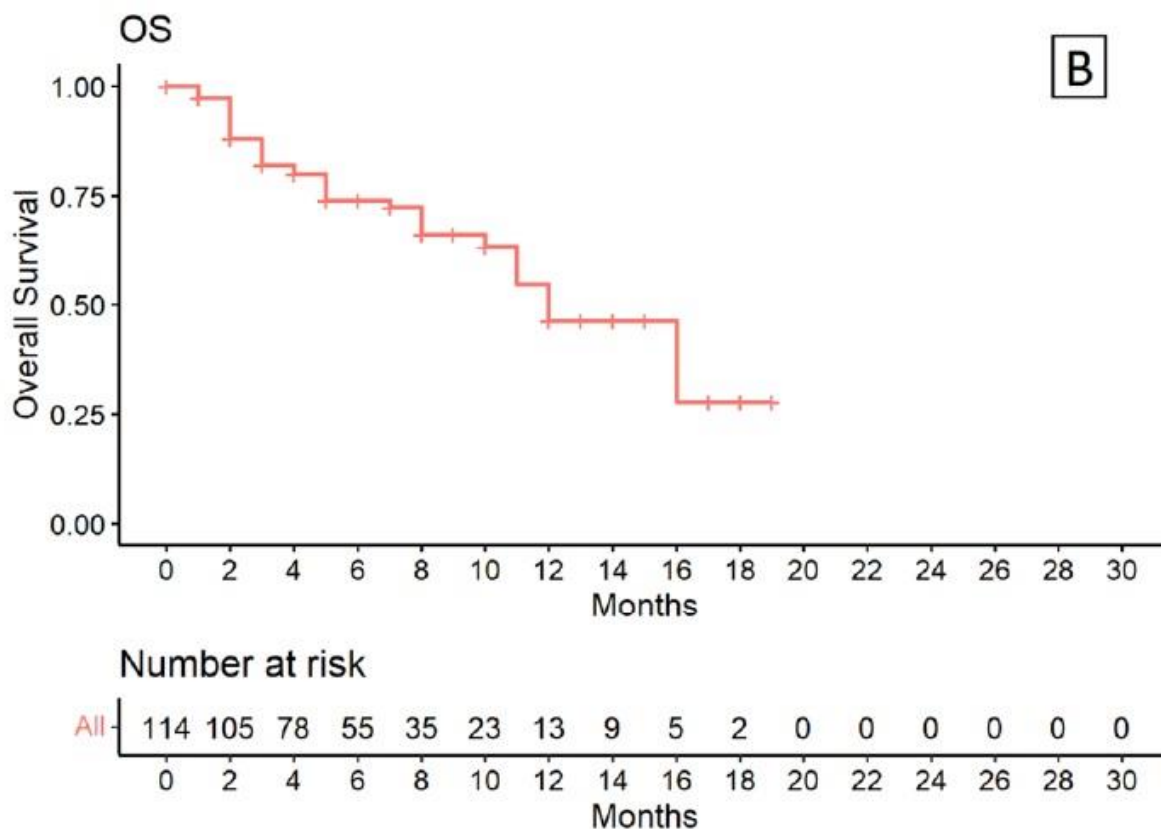
Wykres 9. Zmiana wyników skal dotyczących objawów EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (Oaklin 2022).

Badanie MITO 44

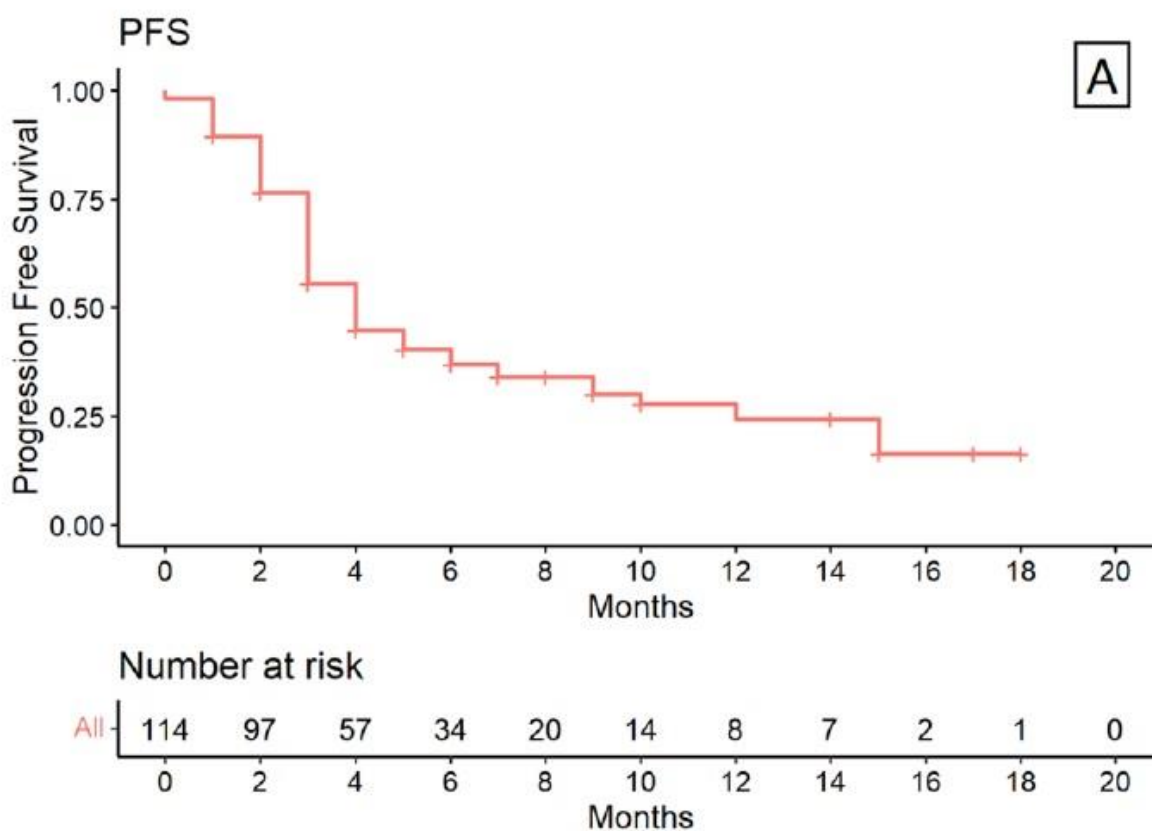
W okresie od marca 2022 r. do grudnia 2023 r. 135 chorych było leczonych w 12 ośrodkach *Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies* (MITO) we Włoszech, z czego 128 pacjentek rozpoczęło leczenie CEM.

Większość pacjentek miała raka SSC (77,3%, 90/128). Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia CEM wyniosła 53,1 roku (zakres 44,8–59,7), stan sprawności ECOG wynosił 0 u 48,4% (62/128) pacjentów, 56,2% (75/128) pacjentów było leczonych wcześniej bewacyzumabem. Najlepsza odpowiedź na leczenie schematem chemioterapii zawierającej platynę przed CEM obejmowała: całkowita odpowiedź – 21,1% (27/128), częściowa odpowiedź - 37,5% (48/128), choroba stabilna - 18,0% (23/128), progresja choroby - 23,4% (30/128).

- Mediana OS wyniosła - 12,0 miesięcy (12,0-NR miesięcy).
- Mediana PFS wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3,0–6,0).
- CR lub brak objawów choroby wystąpił u 11 pacjentek (8,6%);
- PR wystąpiła u 27 pacjentek (21,1%);
- SD wystąpiła u 19 pacjentek (14,8%);
- Progresja choroby wystąpiła u 57 pacjentek (44,5%).



Wykres 10. OS w badaniu MITO 44 – populacja całkowita [Tuninetti 2024]



Wykres 11. PFS w badaniu MITO 44 – populacja całkowita [Tuninetti 2024]

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników badania MITO i EMPOWER-Cervical 1 dotyczących skuteczności terapii.

Tabela 23. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności z badań MITO 44 i EMPOWER-Cervical 1.

Punkt końcowy	MITO 44, N=128	EMPOWER-Cervical 1, N=304
Odpowiedź całkowita lub brak objawów choroby, n (%)	11 (8,6)	10 (3,3)
Odpowiedź częściowa, n (%)	27 (21,1)	40 (13,2)
Choroba stabilna, n (%)	19 (14,8)	125 (41,1)
Progresja choroby, n (%)	57 (44,5)	105 (34,5)
Brak możliwości oceny, n (%)	14 (10,9)	24 (7,9)
Przeżycie wolne od progresji choroby	4,0 (zakres: 3,0-6,0) mies.	2,8 (2,6-3,9) mies.
Przeżycie całkowite	12,0 (zakres: 12,0-ne) mies.	12,0 (10,3-13,5) mies.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie EMPOWER-Cervical 1

W ramach porównania CEM i CHEM nie wykazano IS różnic pod względem występowania: zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . Stosowanie CEM związane było z IS mniejszą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu były porównywalne w grupach CEM i CHEM

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa z badania EMPOWER-Cervical 1 – zdarzenia niepożądane łącznie

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	300 /290	0,71 [0,42; 1,23]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Ciężkie ZN (<i>serious</i>)	300 /290	1,15 [0,80; 1,64]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
ZN stopnia ≥ 3 łącznie	300 /290	0,71 [0,52; 0,99]	0,04	-0,08 [-0,16; -0,00]	0,04	na
Ciężkie ZN stopnia ≥ 3	300 /290	1,05 [0,72; 1,55]	ns	0,01 [-0,06; 0,08]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia	300 /290	1,74 [0,90; 3,36]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia stopnia ≥ 3	300 /290	1,81 [0,85; 3,85]	ns	0,03 [-0,01; 0,06]	ns	na
ZN prowadzące do zgonu	300 /290	2,44 [0,47; 12,68]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Wykazano IS różnicę na korzyść CEM pod względem występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie oraz zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem łącznie. Dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie wykazano różnic IS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa z badania EMPOWER-Cervical 1 – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	300 /290	0,30 [0,21; 0,43]	<0,00001	-0,25 [-0,32; -0,18]	<0,00001	na
Ciężkie ZN (<i>serious</i>)	300 /290	0,71 [0,42; 1,22]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
ZN stopnia ≥ 3 łącznie	300 /290	0,25 [0,17; 0,38]	<0,00001	-0,26 [-0,33; -0,19]	<0,00001	na
Ciężkie ZN stopnia ≥ 3	300 /290	0,63 [0,35; 1,16]	ns	-0,03 [-0,08; 0,01]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia	300 /290	1,68 [0,76; 3,74]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
ZN prowadzące do przerwania leczenia stopnia ≥ 3	300 /290	1,47 [0,59; 3,65]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
ZN prowadzące do zgonu	300 /290	0,19 [0,01; 4,02]	ns	-0,01 [-0,02; 0,005]	ns	na

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych IS częściej w grupie CEM raportowano: ból stawów, niedoczynność tarczycy i ból kończyny, natomiast w grupie CHEM raportowano IS częściej: anemię, nudności, wymioty, gorączkę, neuropenię, hiperglikemię zmniejszenie liczby neutrofilii oraz trombocytopenię.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa z badania EMPOWER-Cervical 1 –poszczególne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	300 /290	0,42 [0,29; 0,59]	<0,00001	-0,19 [-0,27; -0,12]	<0,00001	na
Nudności	300 /290	0,45 [0,31; 0,65]	<0,0001	-0,15 [-0,22; -0,08]	<0,0001	na
Zmęczenie	300 /290	1,09 [0,70; 1,69]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na
Wymioty	300 /290	0,62 [0,41; 0,94]	0,02	-0,07 [-0,14; -0,01]	0,02	na
Zmniejszony apetyt	300 /290	0,94 [0,60; 1,46]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
Zaparcia	300 /290	0,69 [0,45; 1,06]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na
Gorączka	300 /290	0,50 [0,32; 0,78]	0,002	-0,09 [-0,15; -0,03]	0,002	na
Zakażenie dróg moczowych	300 /290	1,40 [0,82; 2,40]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
Astenia	300 /290	0,69 [0,43; 1,12]	ns	-0,04 [-0,10; 0,01]	ns	na
Ból pleców	300 /290	1,31 [0,76; 2,26]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na
Biegunka	300 /290	0,77 [0,47; 1,26]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Ból stawów	300 /290	4,06 [1,83; 9,00]	0,0005	0,08 [0,04; 0,12]	0,0005	13 [8; 27]
Ból brzucha	300 /290	0,83 [0,49; 1,41]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Duszność	300 /290	1,52 [0,81; 2,87]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Ból głowy	300 /290	1,27 [0,66; 2,45]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Hipoalbuminemia	300 /290	1,14 [0,59; 2,18]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Kaszel	300 /290	0,96 [0,51; 1,83]	ns	-0,002 [-0,04; 0,04]	ns	na
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	300 /290	1,15 [0,59; 2,24]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Bezsenność	300 /290	1,16 [0,58; 2,30]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Obrzęki obwodowe	300 /290	1,16 [0,58; 2,30]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Hipokaliemia	300 /290	1,03 [0,52; 2,03]	ns	0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
Niedoczynność tarczycy	300 /290	38,05 [2,28; 634,37]	0,01	0,06 [0,03; 0,09]	<0,0001	16 [11; 30]
Ból kończyny	300 /290	2,58 [1,06; 6,27]	0,04	0,04 [0,004; 0,07]	0,03	27 [14; 270]
Wysypka	300 /290	0,91 [0,47; 1,77]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Świąd	300 /290	1,03 [0,50; 2,13]	ns	0,002 [-0,03; 0,04]	ns	na
Ból miednicy	300 /290	0,84 [0,40; 1,75]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	300 /290	0,61 [0,30; 1,25]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej	300 /290	0,59 [0,28; 1,25]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Zapalenie jamy ustnej	300 /290	0,51 [0,25; 1,05]	ns	-0,04 [-0,07; 0,00]	ns	na
Neutropenia	300 /290	0,11 [0,05; 0,27]	<0,00001	-0,13 [-0,18; -0,09]	<0,00001	na
Hiperglikemia	300 /290	0,23 [0,08; 0,70]	0,01	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,005	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	300 /290	0,07 [0,02; 0,29]	0,0003	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,00001	na
Trombocytopenia	300 /290	0,11 [0,03; 0,50]	0,004	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0006	na

W grupie CEM występowały IS częściej: Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania były niskie (0-1,3% w grupie CEM i 0% w grupie CHEM)

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa z badania EMPOWER-Cervical 1 – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	300 /290	75,21 [4,59; 1232,87]	0,002	0,11 [0,08; 0,15]	<0,00001	8 [6; 12]
Ciężkie ZN (<i>serious</i>)	300 /290	29,40 [1,75; 495,25]	0,02	0,05 [0,02; 0,07]	0,0002	21 [14; 45]
ZN stopnia ≥ 3 łącznie	300 /290	63,13 [3,84; 1038,23]	0,004	0,10 [0,06; 0,13]	<0,00001	10 [7; 15]
Ciężkie ZN (<i>serious</i>) stopnia ≥ 3	300 /290	29,40 [1,75; 495,25]	0,02	0,05 [0,02; 0,07]	0,0002	21 [14; 45]
ZN prowadzące do przerwania leczenia	300 /290	25,17 [1,48; 427,17]	0,03	0,04 [0,02; 0,06]	0,0007	25 [15; 58]

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do przerwania leczenia stopnia ≥ 3	300 /290	25,17 [1,48; 427,17]	0,03	0,04 [0,02; 0,06]	0,0007	25 [15; 58]
ZN prowadzące do zgonu	300 /290	-	-	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

W AKL wnioskodawcy (rozdz. 6.4-6.8) dodatkowo przedstawiono wyniki dla następujących kategorii zdarzeń niepożądanych:

- poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
- zdarzenia niepożądane związane z odpornością;
- zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3 ;
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 ;

Badanie MITO 44

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w całej populacji badania, u wszystkich pacjentek wystąpiło co najmniej 1 AE, najczęściej występowały: niedokrwistość (39,1%), osłabienie (26,6%) i zmęczenie (25,8%). Najczęściej raportowane AE stopnia 3-4 to: zmęczenie (17,2%), osłabienie (10,9%) i zmniejszenie apetytu (10,2%). W badaniu nie raportowano zgonów z powodu AE.

Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego raportowano u 18,0% chorych. Najczęściej występowała dystyreoza: niedoczynność tarczycy 3,1% i nadczynność tarczycy 2,3%.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników badania MITO i EMPOWER-Cervical 1 dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Tabela 28. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań MITO 44 i EMPOWER-Cervical 1

Zdarzenie niepożądane	MITO 44		EMPOWER-Cervical 1	
	Dowolnego stopnia, n (%)	Stopnia 3-4, n (%)	Dowolnego stopnia, n (%)	Stopnia 3-5, n (%)
Anemia	50 (39,1%)	11 (8,6%)	75 (25%)	36 (12%)
Nudności	18 (14,1%)	7 (5,5%)	55 (18%)	1 (0,3%)
Wymioty	12 (9,4%)	5 (3,9%)	48 (16%)	2 (0,7%)
Gorączka	16 (12,5%)	6 (4,7%)	35 (11,7%)	1 (0,3%)
Zaparcia	19 (14,8%)	5 (3,9%)	45 (15,0%)	0
Zmniejszony apetyt	24 (18,8%)	13 (10,2%)	45 (15,0%)	1 (0,3%)
Zmęczenie	33 (25,8%)	22 (17,2%)	50 (16,7%)	4(1,3%)
Neutropenia	14 (10,9%)	3 (2,3%)	6 (2,0%)	3 (1,0%)
Astenia	34 (26,6%)	14 (10,9%)	33 (11%)	7 (2,3%)
Biegunka	7 (5,5%)	3 (2,3%)	32 (10,7%)	3 (1,0%)
Infekcje dróg moczowych	14 (10,9%)	6 (4,7%)	35 (11,7%)	15 (5,0%)
Ból brzucha	24 (18,8%)	12 (9,4%)	29 (9,7%)	3 (1,0%)
Ból stawów	20 (15,9%)	8 (6,2%)	31 (10,3%)	1 (0,3%)
Ból pleców	20 (15,6%)	4 (3,1%)	33 (11,0%)	4 (1,3%)
ZN związane z odpornością	23 (18,0%)		47 (15,7%)	
Niedoczynność tarczycy	4 (3,1%)		16 (6,0%)	
Nadczynność tarczycy	3 (2,3%)		9 (3,0%)	
Zapalenie wątroby	0		7 (2,3%)	
Zapalenie płuc	1 (0,8%)		4 (1,3%)	
Wysypka	1 (0,8%)		3 (1,0%)	
Inne	15 (11,7%)			

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań.

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

Komunikaty URPL, EMA, FDA

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem CEM.

ChPL Libtayo

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

Cemiplimab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w monoterapii oceniano w grupie 1281 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 28 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5 (0,3%), stopnia 4 (0,6%), stopnia 3 (5,7%) i stopnia 2 (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (6,8%), nadczynność tarczycy (3,0%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,6%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu immunologicznym (2,0%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,9%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 32,4% pacjentów.

Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,4% pacjentów.

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

EudraVigilance

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimabu odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report*.

Tabela 29. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących CEM (28.04.2024 r.).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	93	4	97
Zaburzenia serca	82	2	84
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4	1	5
Zaburzenia ucha i błędnika	3	2	5
Zaburzenia endokrynologiczne	85	1	86
Zaburzenia oka	38	2	40
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	149	9	158
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	385	22	407
Zaburzenia wątroby	94	1	95

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia układu immunologicznego	50	4	54
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	140	13	153
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	86	9	95
Nieprawidłowe wyniki badań	127	4	131
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	70	5	75
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	123	7	130
Choroby nowotworowe	153	14	167
Zaburzenia układu nerwowego	113	10	123
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	0	0	0
Zaburzenia psychiczne	33	1	34
Zaburzenia nerek i układu moczowego	73	5	78
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	0	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	156	11	167
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	200	9	209
Okoliczności społeczne	9	0	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	15	1	16
Zaburzenia naczyniowe	45	4	49
Łącznie	1 225	50	1 275

VigiAccess

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimab odnalezione w bazie VigiAccess (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Tabela 30. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzanych działaniach niepożądanych u osób stosujących CEM (30.04.2024 r.)

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	130
Zaburzenia serca	115
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ucha i błędnika	13
Zaburzenia endokrynologiczne	113
Zaburzenia oka	60
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	283
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	693
Zaburzenia wątroby	151
Zaburzenia układu immunologicznego	100
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	244
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	198
Nieprawidłowe wyniki badań	255
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	140
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	239
Choroby nowotworowe	236
Zaburzenia układu nerwowego	211
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	-
Problemy związane z produktem	-
Zaburzenia psychiczne	70
Zaburzenia nerek i układu moczowego	118

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	6
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	246
Sytuacje społeczne	356
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	15
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	36
Zaburzenia naczyniowe	92
Łącznie	4 124

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją: EMPOWER-Cervical 1, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią. Dodatkowo włączono również badanie skuteczności praktycznej MITO 44

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 wykazano IS różnice na korzyść CEM względem CHEM pod względem OS, PFS oraz odpowiedzi na leczeniu. Wyniki uzyskane w badaniu klinicznym są zbliżone do wyników z badania RWD.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest skład komparatora z badania EMPOWER-Cervical 1 (CHEM), który różni się względem terapii stosowanych wśród polskich pacjentek z populacji wnioskowanej. Różnice te obniżają wiarygodność wnioskowania z badania EMPOWER-Cervical 1 dla populacji polskiej.

W odnalezionych przeglądach systematycznych Maiorano 2022 i Wang 2024 nie przedstawiono oddzielnych wniosków dotyczących stosowania CEM w populacji docelowej. Wskaznow nich, iż leki z grupy inhibitorów PD-L1 stanowią wartościową opcję leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem szyjki macicy. W obu przeglądach uwzględniono badanie EMPOWER-Cervical 1.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Porównywane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania cemiplimabu do leczenia z koszyka terapii (CHT) stosowanych w Polsce w populacji docelowej, tj. topotekanu, irynotekanu, ponownie platyny z paklitakselem, paklitakselu, winorelbiny, gemcytabiny i udziału w badaniach klinicznych. Ocena doboru komparatora została przedstawiona w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), którą uznano za tożsamą z perspektywą wspólną. Jako uzasadnienie takiego podejścia, wnioskodawca wskazał brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie (większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii). Wyjątek stanowi koszt gemcytabiny, która nie jest refundowana w danym wskazaniu. Wnioskodawca wskazał, że gemcytabina jest praktycznie niestosowana w Polsce, a koszty te są znikome w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie.

Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA),
- Analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*, CEA).

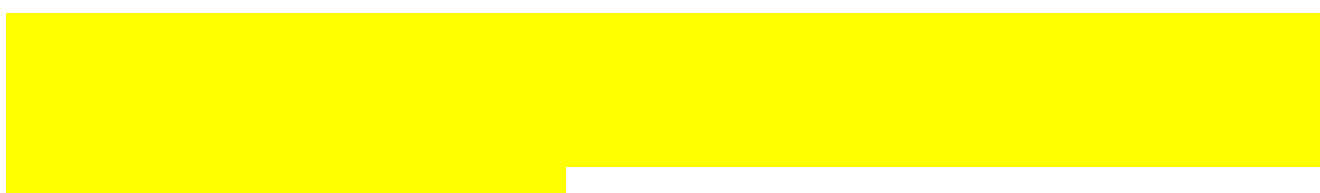
Model analizy



Rysunek 1. Schemat modelu z 3 stanami zdrowia wykorzystanego w AE wnioskodawcy.



Rysunek 2. Schemat modelu - podejście przeżycia podzielonego.



Horyzont czasowy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna



Wybór właściwych krzywych parametrycznych został przedstawiony w rozdziale 4.5.3 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty nabycia leków;
- koszty podania leków;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty monitorowania (chemioterapii, w ramach PL, onkologiczne poza leczeniem, w ramach prowadzonych badań klinicznych);
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Cena leku Libtayo wykorzystana w modelu jest zgodna z wnioskowaną. Jako źródła danych kosztowych uwzględniono m.in.: dane od wnioskodawcy (dot. ceny leku Libtayo), dane dot. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych, zlecenia dotyczące leczenia raka szyjki macicy

złożone do AOTMiT, Zarządzenia Prezesa NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (dotyczące średniego kosztu leków onkologicznych oraz sprzedaży), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ.

Użyteczności stanów zdrowia



Dyskontowanie

W wariantcie podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, wyniki dla perspektywy wspólnej są tożsame.

Wyniki analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS

Parametr	CEM	CHT
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

Parametr	CEM	CHT
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]	383 964	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie CEM w miejsce CHT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania CEM vs CHT wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS oraz 383 964 zł/QALY w wariancie bez RSS. Obie wartości – uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS - znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (w ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono badanie RCT - EMPOWER-Cervical 1, w którym wykazano IS przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – jednokierunkową analizę wrażliwości i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono je w wariantach z uwzględnieniem wariantu z RSS lub bez RSS. Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy jednokierunkowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 5.2 oraz 5.3 AE wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano 22 scenariusze. Poniżej przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (dla wariantu z i bez RSS), dla których otrzymano wartości współczynnika ICUR najbardziej różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego.

Tabela 32. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	ICUR [zł/QALY]		Zmiana (%)	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Różnice o jedną cyfrę wynikają z zaokrąglenia

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej wygenerowano przeprowadzając 1000 niezależnych iteracji. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [REDACTED].

⁹217 641 zł/QALY



Rysunek 4. Wykres rozrzutu wyników ICUR w PSA (wariant z RSS).

Wnioskowana technologia medyczna jest droższa i skuteczniejsza, a oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności (217 641 zł/QALY)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W ocenie analityków Agencji uwzględnienie komparatora ważonego udziałem w rynku (wyrażonego pod postacią koszyka terapii stosowanych w Polsce) nie spełnia kryteriów przedstawionych w Rozporządzeniu
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- [REDACTED]
- [REDACTED]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Jako uzasadnienie wskazano istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej dla porównywanych interwencji. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy jako komparator dla terapii CEM uwzględniono koszyk terapii, w którego skład wchodzi: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaxel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych. Należy zwrócić uwagę, iż gemcytabina nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Pozostałe komparatory zostały dobrane prawidłowo. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.6.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

W AE skuteczność komparatora przyjęto na podstawie wyników z badania EMPOWER-Cervical 1, w którym terapie stosowane jako CHEM różniły się od terapii refundowanych w populacji polskiej, co obniża wiarygodność wnioskowania z przedmiotowej analizy.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano m.in. z: danych od wnioskodawcy (dot. ceny leku Libtayo), danych dot. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych, zleceń dotyczących leczenia raka szyjki macicy złożonych do AOTMiT, Zarządzeń Prezesa NFZ, Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (dotyczących średniego kosztu leków onkologicznych oraz sprzedażowe), Statystyk JGP, Informatora o Umowach NFZ i Obwieszczenia MZ.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

[Redacted content]

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

[Redacted content]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CEM w miejsce CHT jest droższe i skuteczniejsze, z perspektywy NFZ (tożsamą ze wspólną) oraz niezależnie od uwzględnienia RSS.

Oszacowany ICUR dla porównania CEM vs CHT wyniósł [Redacted] w wariacie z RSS oraz 383 964 zł/QALY w wariacie bez RSS. Wartość ICUR bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, natomiast wartość ICUR z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [Redacted]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

[Redacted content]

¹⁰190 380 zł/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była: „ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania cemiplimabu w monoterapii (Libtayo, 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.”

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2025-2026. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej „1231.0, Cemiplimab”.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu – pacjenci będą leczeni koszykiem terapii (chemioterapią), wskazanym przez ekspertów podczas wyboru komparatora do analizy. W scenariuszu nowym założono finansowanie cemiplimabu w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego.

W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny. Warianty różniły się liczebnością populacji.

W ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów: data odciążenia danych (dot. OS), rozkłady – OS, PFS i ToT, koszty nabycia CHT (dot. ramienia komparatora oraz leczenia kolejnych linii), koszty podania - CEM i CHT (poza CHT podawaną kilka dni pod rząd, dotyczy koszyka terapii oraz CHT w kolejnych liniach leczenia), koszty kolejnych linii leczenia, koszty monitorowania – CEM, koszty monitorowania – CHT (dot. też CHT w kolejnych liniach leczenia), koszty opieki terminalnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, perspektywa analizy.

W AWB wnioskodawcy przedstawiono wyniki z i bez uwzględnienia RSS.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie [redacted]. Wnioskodawca uwzględnił również dane z literatury – badania *Leath 2023* i *KEYNOTE-826*, dane określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda (BIA Avastin, BIA Keytruda) oraz założenia zweryfikowane przez [redacted] ekspertów klinicznych [redacted]. Do oszacowań włączono również 2023 r., część parametrów na kolejne lata wynika z liczebności z poprzednich lat.

Tabela 34. Podsumowanie kolejnych kroków oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

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 pembrolizumabu - PEMBR)						
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 kwalifikujących się do CHT z ECOG 0-1		nie dotyczy (2023 r. PEMBR nie był refundowany w CC)	75,1%			określone w analizach dla leku Avastin i Keytruda
% pacjentek z rakiem szyjki macicy (ang. <i>cervical cancer</i> , CC) z PD-L1			89%			RTC dla pembrolizumabu, KEYNOTE-826
Liczba chorych leczonych PEMBR		0				oszacowanie z powyższych
Podział chorych na linie z korektą o PEMBR						
Liczba chorych leczonych CHT w I linii (łącznie liczba pomniejszona o chore leczone PEMBR)						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 kwalifikujących się do leczenia aktywnego z ECOG 0-1		75,1%			przyjęto jak wyżej	
Łączna liczba chorych kwalifikujących się do leczenia CEM						oszacowanie z powyższych

* [redacted]

**wnioskowane jest stosowanie CEM po chemioterapii opartej na związkach platyny, w związku z czym wykluczono pacjentki po PEMBR

*** [redacted]

^założono, że stosowana chemioterapia oparta jest o związki platyny zgodnie z wytycznymi PTOK 2021

Udziały

Populację ograniczono dodatkowo o założenie dotyczące przejęcia rynku. W wariantcie najbardziej prawdopodobnym założono, że przejęcie rynku będzie wynosić 50% w I i II roku analizy. W ramach wariantu minimalnego wartości te zostały przyjęte na poziomie 40% w I i II roku analizy, a w wariantcie maksymalnym - 60%.

Koszty

W ramach AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty nabycia leków,
- koszty podania leków,
- koszty kolejnych linii leczenia,

- koszty monitorowania (chemioterapii, w ramach PL, onkologiczne poza leczeniem, w ramach prowadzonych badań klinicznych),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty jednostkowe przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty nabycia koszyka terapii	0,37	0,39	0,37	0,39
Koszty podania koszyka terapii	3,08	3,22	3,08	3,22
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1,55	1,15	1,55	1,15
Koszty monitorowania przed progresją	0,20	0,22	0,20	0,22
Koszty monitorowania po progresji (w tym koszty monitorowania na leczeniu i po leczeniu przed progresją)	0,97	2,11	0,97	2,11
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia (w tym koszty opieki końca życia)	1,53	1,80	1,53	1,80
Koszty sumaryczne	7,70	8,89	7,70	8,89
Scenariusz nowy				
Koszty nabycia cemiplimabu	33,30	43,35		
Koszty podania cemiplimabu	0,83	1,08	0,83	1,08
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0,90	0,66	0,90	0,66
Koszty monitorowania przed progresją	0,48	0,66	0,48	0,66
Koszty monitorowania po progresji (w tym koszty monitorowania na leczeniu i po leczeniu przed progresją)	0,80	1,80	0,80	1,80
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia (w tym koszty opieki końca życia)	2,68	3,22	2,68	3,22
Koszty sumaryczne	38,99	50,77		
Koszty inkrementalne				
Koszty nabycia leków przed progresją	32,93	42,96		
Koszty podania leków przed progresją	-2,25	-2,14	-2,25	-2,14
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	-0,65	-0,49	-0,65	-0,49
Koszty monitorowania po progresji (w tym koszty monitorowania na leczeniu i po leczeniu przed progresją)	0,28	0,44	0,28	0,44
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia (w tym koszty opieki końca życia)	-0,17	-0,31	-0,17	-0,31
Koszty nabycia i podania kolejnych linii leczenia	1,15	1,42	1,15	1,42
Koszty inkrementalne	31,29	41,88		

*Różnice w wartościach wynikają z zaokrąglenia

W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą [] i [] odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [redacted] stanowią koszty CEM. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Libtayo we wnioskowanym wskazaniu wyniosą z RSS: [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą 38,99 mln zł i 50,77 mln zł odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio 33,30 mln zł i 43,35 mln zł stanowią koszty CEM. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Libtayo we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: 31,29 mln zł i 41,88 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęto arbitralne założenie o 50% przejmowaniu rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca jednokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 15 scenariuszy

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „(...) 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. (...)”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia

dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wniosku z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono oszacowania dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (z RSS).

Tabela 38. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Perspektywa NFZ (całkowite koszty inkrementalne z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■

Całkowite koszty inkrementalne przy uwzględnieniu proponowanej umowy podziału ryzyka wyniosły w wariantcie podstawowym ■ i ■ odpowiednio w I i II roku analizy. W wariantcie minimalnym koszty te wyniosły ■ w I roku analizy i ■ w II roku. W wariantcie maksymalnym całkowite koszty inkrementalne wyniosły ■ i ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

Wyniki dla analiz bez RSS zostały przedstawione w rozdz. 4.3.2 i 4.3.3 AWB wnioskodawcy.

Dodatkowo w ramach AWB wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (rozd. 4.2.4 i 4.3.4 AWB wnioskodawcy). Testowano zmienność m.in. dla parametrów:

- rozkład PFS (scenariusz 3),
- koszty podania - CEM i CHT, poza CHT podawaną kilka dni pod rząd; dotyczy koszyka terapii oraz CHT w kolejnych liniach leczenia (scenariusz 7 i 8),
- koszty kolejnych linii leczenia (scenariusz 9),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (scenariusz 14).

Szczegółowe założenia i wyniki (z RSS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Zestawienie przykładowych zmiennych testowanych w ramach analizy wrażliwości AWB wnioskodawcy.

Scenariusz	I rok [mln PLN]	Zmiana vs BC	II rok [mln PLN]	Zmiana vs BC
BC	■	-	■	-
3	■	3,4%	■	4,1%
7	■	2,9%	■	2,8%
8	■	-2,9%	■	-2,8%
9	■	-9,1%	■	-8,0%
14	■	4,2%	■	2,2%

W tabeli przedstawiono zmienne, które najbardziej wpłynęły na analizę. Największy spadek obciążeń budżetowych w I i II roku analizy zaobserwowano w scenariuszach: 8 i 9. W scenariuszu 8 analizy wrażliwości, w porównaniu do analizy podstawowej, przyjęto koszt podania CEM i CHT w ambulatorium (w analizie podstawowej - średnią arytmetyczną kosztu podania w szpitalu i w ambulatorium). W scenariuszu 9 analizy wrażliwości, przyjęto uśrednioną strukturę w ramieniu CEM i koszyka terapii dot. kolejnych linii leczenia (analiza podstawowa: struktura inna w ramieniu CEM i CHT).

Największe dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy zaobserwowano w wariantach: 3, 7 i 14. W scenariuszu 3 9 analizy wrażliwości, w porównaniu do analizy podstawowej, przyjęto rozkład PFS logarytmiczno-normalny w obu ramionach (analiza podstawowa: uogólniony gamma w obu ramionach. W scenariuszu 7 analizy wrażliwości, przyjęto koszt podania CEM i CHT w szpitalu (w analizie podstawowej - średnią arytmetyczną kosztu podania w szpitalu i w ambulatorium). W scenariuszu 14 analizy wrażliwości pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (w analizie podstawowej uwzględniono).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Libtayo (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny będzie wiązało się [redacted] płatnika publicznego o odpowiednio [redacted] w I i II roku analizy.

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest uwzględnienie jako jeden z komparatorów gemcytabiny, która nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. W AWB wnioskodawcy nie przedstawiono założeń dot. ograniczenia populacji do 50% pacjentów leczonych w I i II roku analizy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Libtayo (cemiplimab) w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.10.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Libtayo, cemiplimab, cervical cancer. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną HAS 2023. W rekomendacji zwrócono uwagę na korzyść kliniczną u wnioskowanej populacji związaną ze stosowaniem produktu leczniczego Libtayo oraz umiarkowaną kliniczną wartość dodaną w porównaniu do chemioterapii jednorodkowej. Odnaleziono dokument NICE 2023, w którym przedstawiono informację o braku dowodów do oceny od firmy farmaceutycznej, oraz że prawdopodobnie technologia nie zostanie wprowadzona w Wielkiej Brytanii do leczenia wnioskowanego wskazania. Odnaleziono również dokument AWMSG 2022, w którym wskazano iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. W informacji SMC 2024 wskazano, że trwa ocena wnioskowanego leku we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono także dokumenty G-BA 2023 i IQWIG 2023, w których przedstawiono dowody wskazujące na znaczne dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania ocenianej technologii medycznej oraz wskazano na przewagę pozytywnych efektów stosowania cemiplimabu nad efektami chemioterapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Libtayo (cemiplimab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	W monoterapii, w drugiej linii leczenia nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na platynie, bez dodania pembrolizumabu do chemioterapii.	Rekomendacja pozytywna W rekomendacji wskazano na znaczącą korzyść kliniczną u wnioskowanej populacji związaną ze stosowaniem produktu leczniczego Libtayo, w pozostałych wskazaniach korzyści kliniczne są niewystarczające. Zwrócono również uwagę na umiarkowaną kliniczną wartość dodaną w porównaniu do chemioterapii jednorodkowej.
SMC 2024	Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.	W trakcie oceny.
NICE 2023	Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po	NICE nie wydał zalecenia dotyczącego stosowania w ramach NHS cemiplimabu w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy. Wynika to z faktu, że firma farmaceutyczna Sanofi nie przedstawiła dowodów do oceny. Obecnie firma uważa, że technologia nie zostanie wprowadzona w Wielkiej Brytanii do leczenia wnioskowanego wskazania.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	chemioterapii opartej na związkach platyny.	
AWMSG 2023	Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.	Wyłączone z oceny ze względu na ocenę NICE.
G-BA 2023	Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby na lub po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie, którzy kwalifikują się do dalszej terapii przeciwnowotworowej	G-BA odnalazło przesłanki wskazujące na znaczne dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania ocenianej technologii medycznej.
IQWIG 2023	Leczenie dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.	Organizacja wskazuje na przewagę pozytywnych efektów stosowania cemiplimabu nad efektami chemioterapii (m.in. dla PK OS, jakości życia, zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem chorób wątroby i dróg żółciowych st. ≥3).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Produkt refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Belgia	Tak	wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Bułgaria	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Chorwacja	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Cypr	Tak	wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Czechy	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Dania	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%) W skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowany do leczenia dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Finlandia	Tak	wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Francja	Tak	Niedrobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%), rak szyjki macicy	■
Grecja	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), niedrobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■
Hiszpania	Tak	nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%) W skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowany do leczenia dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, rak szyjki macicy	■
Holandia	Tak	nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%) W skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowany do leczenia dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, rak szyjki macicy	■
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	■
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Liechtenstein	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, niedrobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■
Litwa	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■

Państwo	Produkt refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	Tak	wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Łotwa	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Niemcy	Tak	wszystkie zarejestrowane wskazania	■
Norwegia	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), niedrobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%), rak szyjki macicy	■
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Rumunia	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Słowenia	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry	■
Szwajcaria	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Węgry	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI),	■
Włochy	Tak	Rak kolczystokomórkowy skóry, rak podstawnokomórkowy skóry (leczenie w 2 linii po niepowodzeniu inhibitora HHI), nie drobnokomórkowy rak płuca (leczenie 1 linii w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 pow. 50%)	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Libtayo jest finansowany w 23 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 6 finansowanie Libtayo obejmuje wszystkie zarejestrowane wskazania. W pozostałych krajach zakres wskazań refundowanych jest ograniczony. ■
Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.09.2024 r., znak PLR.4500.2534.2024.18.MKO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Libtayo, Cemiplimabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 7 ml, GTIN: 05909991408329;

W ramach wnioskowanej treści programu lekowgo: B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Libtayo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia pacjentek m.in z:

- rozpoznaniem histologicznym raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;
- możliwością oceny odpowiedzi na leczenie według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stanem sprawności 0-1 według skali ECOG;
- brakiem innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem.

Powyższe ograniczenia są zgodne z treścią aktualnie obowiązującego programu lekowego B.159, w ramach którego finansowana jest terapia pacjentek z zaawansowanym nowotworem szyjki macicy: pembrolizumab w ramach I linii terapii systemowej.

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Libtayo w ramach istniejącego programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Libtayo zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej „1231.0, Cemiplimab”. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Problem zdrowotny

Rak szyjki macicy (ang. cervical cancer, CC) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie (wg ICO 2023) oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat), (wg ICO 2023pl). Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy, a do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki.

Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

W Europie rocznie diagnozuje się około 58 169 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2020 roku). Rocznie na raka szyjki macicy umiera około 25 989 mieszkanki Europy (dane na 2020 r.). Rak szyjki macicy znajduje się na dziewiątym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Europie, z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem, oraz jest trzecią najczęstszą przyczyną raka u kobiet w wieku 15-44 lat (ICO 2023).

W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (ICO 2023pl).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach katalogu chemioterapii:

- bewacyzumab,
- paklitaksel,
- fluorouracyl,
- topotekan,
- winorelbina,
- irynotekan

Dodatkowo w ramach PL B.159 jest również refundowana terapia pembrolizumabem, jednak nie można go stosować u pacjentek stosujących wcześniej chemioterapię systemową (za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 1 pierwotne badanie kliniczne z randomizacją: EMPOWER-Cervical 1, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią. Dodatkowo włączyło również badanie skuteczności praktycznej MITO 44.

EMPOWER-Cervical 1

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu EMPOWER-Cervical 1, przedstawiona w publikacji głównej (*Tewari 2022* - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.), mediana OS wynosiła:

- dla CEM 12,0 mies. (95%CI: 10,3; 13,5);
- dla CHT 8,5 mies. (95%CI: 7,5; 9,6).

W badaniu wykazano IS różnicę na korzyść CEM: HR=0,69 (95%CI: 0,56; 0,84), $p < 0,001$.

Wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Oaknin 2022*, dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 30,2 mies.) są zgodne z wynikami z publikacji głównej: HR=0,66 (95%CI: 0,55; 0,79), $p < 0,00001$.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu EMPOWER-Cervical 1, przedstawiona w publikacji głównej (*Tewari 2022* - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.), mediana PFS wynosiła:

- dla CEM 2,8 mies. (95%CI: 2,6; 3,9);
- dla CHT 2,9 mies. (95%CI: 2,7; 3,4).

W badaniu wykazano IS różnicę na korzyść CEM: HR=0,75 (95%CI: 0,63; 0,89), $p < 0,001$

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 w grupie CEM wykazano IS większą częstość wystąpienia:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (CR+PR):
 - OR = 2,95 (95%CI: 1,70; 5,14), $p = 0,0001$;
 - RD = 0,10 (95%CI: 0,05; 0,15), $p < 0,0001$;
 - NNT 18,2 mies.= 10 (95%CI: 7; 20),
- częściowej odpowiedzi na leczenie:
 - OR = 2,73 (95%CI: 1,49; 4,99), $p = 0,001$;
 - RD = 0,08 (95%CI: 0,03; 0,12), $p = 0,0007$;
 - NNT 18,2 mies.= 13 (95%CI: 9; 30)

Mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 16,4 mies. (95%CI: 12,4; nie osiągnięto) w grupie CEM oraz 6,9 mies. (95%CI: 5,1; 7,7) w grupie CHEM. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła: 2,7 mies. (zakres: 1,2; 11,4) w grupie CEM oraz 1,6 mies. (zakres: 1,2; 9,0) w grupie CHEM.

Jakość życia

Odsetek pacjentek, które wypełniły kwestionariusz European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), był większy niż 95% na początku badania, i wynosił około 90% wśród chorych, którzy ukończyli badanie.

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 średnia różnica zmiany wyniku skali EORTC QLQ-C30, szacowana metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu w grupach CEM i CHEM cemiplimabem wyniosła:

- o 7,81 pkt. (95%CI: 3,33; 12,33), $p=0,0004$ dla populacji całkowitej
- o 8,49 pkt. (95%CI: 3,77; 13,21), $p=0,0003$ dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym

MITO 44

W okresie od marca 2022 r. do grudnia 2023 r. 135 chorych było leczonych w 12 ośrodkach *Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer and gynecologic malignancies* (MITO) we Włoszech, z czego 128 pacjentek rozpoczęło leczenie CEM.

- o Mediana OS wynosiła - 12,0 miesięcy (12,0-NR miesięcy).
- o Mediana PFS wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3,0–6,0).
- o CR lub brak objawów choroby wystąpił u 11 pacjentek (8,6%);
- o PR wystąpiła u 27 pacjentek (21,1%);
- o SD wystąpiła u 19 pacjentek (14,8%);
- o Progresa choroby wystąpiła u 57 pacjentek (44,5%).

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest skład komparatora z badania EMPOWER-Cervical 1 (CHEM), który różni się względem terapii stosowanych wśród polskich pacjentek z populacji wnioskowanej. Różnice te obniżają wiarygodność wnioskowania z badania EMPOWER-Cervical 1 dla populacji polskiej.

Analiza bezpieczeństwa

EMPOWER-Cervical 1

W ramach porównania CEM i CHEM nie wykazano IS różnic pod względem występowania: zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . Stosowanie CEM związane było z IS mniejszą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu były porównywalne w grupach CEM i CHEM

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych IS częściej w grupie CEM raportowano: ból stawów, niedoczynność tarczycy i ból kończyny, natomiast w grupie CHEM raportowano IS częściej: anemię, nudności, wymioty, gorączkę, neuropenię, hiperglikemię, zmniejszenie liczby neutrofilów oraz trombocytopenię

W grupie CEM występowały IS częściej: Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia. Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania były niskie (0-1,3% w grupie CEM i 0% w grupie CHEM)

MITO 44

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w całej populacji badania, u wszystkich pacjentek wystąpiło co najmniej 1 AE, najczęściej występowały: niedokrwistość (39,1%), osłabienie (26,6%) i zmęczenie (25,8%). Najczęściej raportowane AE stopnia 3-4 to: zmęczenie (17,2%), osłabienie (10,9%) i zmniejszenie apetytu (10,2%). W badaniu nie raportowano zgonów z powodu AE.

Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego raportowano u 18,0% chorych. Najczęściej występowała dystyreoza: niedoczynność tarczycy 3,1% i nadczynność tarczycy 2,3%.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy przeprowadzono porównanie stosowania cemiplimabu do leczenia z koszyka terapii (CHT) stosowanych w Polsce w populacji docelowej, tj. topotekanu, irynotekanu, ponownie platyny z paklitakselem,

paklitakselu, winorelbiny, gemcytabiny i udziału w badaniach klinicznych. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) z perspektywy NFZ. [REDACTED]

Stosowanie CEM w miejsce CHT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania CEM vs CHT wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS oraz 383 964 zł/QALY w wariancie bez RSS. Wartość ICUR bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, natomiast wartość ICUR z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

[REDACTED]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że wnioskowana technologia medyczna jest droższa i skuteczniejsza, a oszacowany ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy została przeprowadzona w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2025-2026. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej „1231.0, Cemiplimab”.

Wnioskodawca oszacował wielkość populacji docelowej na podstawie danych otrzymanych z NFZ, danych z literatury – badania *Leath 2023* i *KEYNOTE-826*, danych określonych w analizach dla leku Avastin i Keytruda (BIA Avastin, BIA Keytruda) oraz założeń zweryfikowanych przez 3 ekspertów klinicznych.

W scenariuszu istniejącym, wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą 7,70 mln zł i 8,89 mln zł odpowiednio w I i II roku horyzontu czasowego analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym z RSS wyniosą [REDACTED] zł odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty CEM. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Libtayo we wnioskowanym wskazaniu wyniosą z RSS: [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym bez RSS wyniosą 38,99 mln zł i 50,77 mln zł odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio 33,30 mln zł i 43,35 mln zł stanowią koszty CEM. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego jakie będą ponoszone w przypadku objęcia refundacją leku Libtayo we wnioskowanym wskazaniu wyniosą bez RSS: 31,29 mln zł i 41,88 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy.

Warianty minimalny i maksymalny polegały na przyjęciu alternatywnych odsetków przejęcia rynku - 40% w scenariuszu minimalnym i 60% w scenariuszu maksymalnym. W wariancie minimalnym koszty te wyniosły [REDACTED] w I roku analizy i [REDACTED] w II roku. W wariancie maksymalnym całkowite koszty inkrementalne wyniosły [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną HAS 2023. Odnaleziono dokument NICE 2023, w którym przedstawiono informację o braku dowodów do oceny od firmy farmaceutycznej, oraz że prawdopodobnie technologia nie zostanie wprowadzona w Wielkiej Brytanii do leczenia wnioskowanego wskazania. Odnaleziono również dokument AWMSG 2022, w którym wskazano iż z oceny zrezygnowano ze względu na ocenę NICE. W informacji SMC 2024 wskazano, że trwa ocena wnioskowanego leku we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono także dokumenty G-BA 2023 i IQWIG 2023, w których przedstawiono

¹¹190 380 zł/QALY

dowody wskazujące na znaczne dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania ocenianej technologii medycznej oraz wskazano na przewagę pozytywnych efektów stosowania cemiplimabu nad efektami chemioterapii.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Baramidze 2022	Baramidze, A., et al. (2022) Liver metastases (mets) and treatment effect of cemiplimab-based therapy: an analysis from three phase III trials (EMPOWER-Lung 1, EMPOWER-Lung 3 part 2, and EMPOWER-Cervical 1). <i>Immuno-Oncology and Technology</i> 16, DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100280. Abstrakt.
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.
Oaknin 2022	Oaknin, A., et al. (2022) 519MO Phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: long-term survival analysis. <i>Annals of Oncology</i> 33, S781 DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.647. Abstrakt.
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. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Feb 10;386(6):544-555.
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. <i>Eur J Cancer</i> . 2024 Mar 30;203:114039. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114039.
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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWSMG 2023	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/cemiplimab-libtayo2/
ESGO/ESTRO/ESP 2023	Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F., et al., Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*, <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2023; 33: 649–666
IQWiG 2023	https://www.iqwig.de/download/a23-36_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf
JGHAS 2023O 2024	Yoo J.G., Lee S.J., Nam E.J., Clinical practice guidelines for cervical cancer: the Korean Society of Gynecologic Oncology guidelines, <i>J Gynecol Oncol</i> . 2024 Mar;35(2):e44
G-BA 2023	https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6234/2023-10-19_AM-RL_XII_Cemiplimab_D-931_EN.pdf
HAS 2023	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3430191/en/libtayo-cemiplimab-cervical-cancer
NCCN 2024 v4	https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/ta901
PTGO 2024	https://ptgo.pl/archiwa/rekomendacje/the-polish-society-of-gynecological-oncology-guidelines-for-the-diagnosis-and-treatment-of-cervical-cancer-v2024-0
SGO 2022	O’Cearbhaill R.E., Clark L., Eskander R.N, et al., Immunotherapy toxicities: An SGO clinical practice statement, 2022
SMC 2024	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cemiplimab-libtayo-full-smc2719/

Pozostałe publikacje

ChPL Libtayo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo (11.2024) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf
Quinn 2006	Quinn MA, Benedet JL, Odicino F et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> 2006;95 Suppl 1:S43-103
BIA Avastin 2020	HTA Consulting. Avastin (bewacyzumab) w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i topotekanem w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub pierwotnie przerzutowym rakiem szyjki macicy. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022
GLOBOCAN 2020	World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Cervix uteri, 2020
ICO 2023	ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Human Papillomavirus and Related Diseases Report EUROPE, 2023
ICO 2023pl	ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Poland Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Libtayo stosowanego w ramach PL B.159 „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, [REDACTED], Warszawa, rok 2024;
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla Libtayo zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia OT.423.1.56.2024.4.KP
- Załącznik 6. Uzgodniony projekt programu lekowego (jeżeli dotyczy)