



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CEMIPIMABUM

***INDICAȚIE: ca monoterapie în tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin
recurent sau metastazat și care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia
pe bază de platină***

Data depunerii dosarului

27.08.2024

Numărul dosarului

27334

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Cemiplimabum

1.2. DC: LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF06

1.4 Data eliberării APP: 28 iunie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație nouă

1.7. Forma farmaceutică: *soluție, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	350 mg/7 ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. x 7 ml conc. pt. sol. perf. (350 mg cemiplimab)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.080/29.10.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. x 7 ml conc. pt. sol. perf. (350 mg cemiplimab)
Concentrație	350 mg/7 ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	17.966,07 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	17.966,07 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu cancer de col uterin recurent sau metastazat și care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Doză recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute. Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Cardul de avertizare al pacientului

Toți medicii care prescriu LIBTAYO trebuie să fie familiarizați cu materialele educaționale și să informeze pacienții despre Cardul de avertizare al pacientului, explicându-le cum trebuie să procedeze dacă prezintă reacții adverse mediate imun, precum și reacții adverse asociate cu administrarea perfuziei. Medicul va înmâna fiecărui pacient Cardul de avertizare al pacientului.

Mod de administrare

LIBTAYO este destinat administrării intravenoase. Se administrează în perfuzie intravenoasă, cu durată de 30 de minute, prin intermediul unui set de perfuzie care conține un filtru steril, apirogen și cu nivel redus de fixare a proteinelor, în linie sau adăugat (cu dimensiunea porilor între 0,2 micrometri și 5 micrometri). Alte medicamente nu trebuie administrate concomitent pe aceeași linie de perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LIBTAYO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți vârstnici. Expunerea la cemiplimab este similară la toate grupele de vârstă. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani cărora li se administrează cemiplimab în monoterapie există date limitate.

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de LIBTAYO la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală severă, care prezintă Clcr 15 - 29 ml/minut, există date limitate privind LIBTAYO.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. LIBTAYO nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă există date insuficiente pentru a face recomandări privind dozele.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Medison Pharma SRL, a solicitat evaluarea medicamentului cu DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI CEMIPLIMABUM) pentru indicația terapeutică „LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacientelor adulte cu cancer de col uterin recurent sau metastazat și care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7 : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Cancerul de col uterin – prezentare clinică, epidemiologie, management și tratament

Cancerul de col uterin este al patrulea cel mai frecvent cancer diagnosticat la femei și a patra cea mai mare cauză de deces prin cancer la femei, cu o incidență globală estimată de 604.000 de cazuri noi și 342.000 de decese la nivel global în 2020. Cele mai mari rate de incidență sunt în Caraibe, Africa, Europa de Est și America de Sud. În 2018, rata mondială de incidență standardizată în funcție de vârstă (la 100.000 de femei) a variat de la 6,8 în Europa de Vest la 16,0 în Europa Centrală-Est. Cea mai importantă cauză a cancerului de col uterin este infecția persistentă cu papilomavirus uman (HPV).

Majoritatea cancerelor de col uterin sunt carcinoame cu celule scuamoase (85% din cazuri) și se dezvoltă în ectocervix. Alte cancere de col uterin sunt adenocarcinoamele (15% din cazuri). Cauza este în principal virală, mai mult de 95% din cazuri fiind atribuite papilomavirusului uman (HPV). Este considerat un cancer ce poate fi prevenit datorită a două intervenții complementare: vaccinarea împotriva HPV (prevenție primară) și screeningul (prevenția secundară) a leziunilor precanceroase.

FIGO (Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie) clasifică cancerele de col uterin în 4 stadii, de la cancerul localizat (stadiul I) până la cancerul extins (stadiul IV) și subclasificări alfabetică în funcție de dimensiunea tumorii, invazia ganglionilor limfatici, a vaginului, a vezicii urinare și prezența metastazelor.

Aproximativ 5-11% din toate cancerele de col uterin sunt raportate ca fiind HPV-negative, ceea ce poate fi atribuit rezultatelor cu adevărat negative și fals-negative. Cancerele cervicale cu adevărat HPV negative sunt aproape toate adenocarcinoamele cervicale cu etiologie neclară.

Carcinomul de col uterin se poate sustrage răspunsului imun prin exprimarea PD-L1 (ligandul de moarte programată 1), a ligandului pentru receptorul punctului de control imunitar PD-1 (moarte programată-1) pe celulele T. În plus, analiza TCGA (Atlasul genomului cancerului) pentru exprimarea genelor selectate (PD-1, PD-L1, CD8A) a arătat că cancerul de col uterin se grupează cu alte tipuri de tumori pentru care terapia anti-PD-1 îmbunătățește supraviețuirea globală.

Aproape jumătate dintre pacientele adulte cu cancer de col uterin nou diagnosticate prezintă cancer localizat în stadiul I, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de peste 90%. Ratele de supraviețuire la cinci ani scad odată cu stadiul diagnosticului, ajungând până la 15-17% pentru boala metastatică. În urma tratamentului cancerului de col uterin în stadiul incipient, la 15% până la 61% dintre paciente se dezvoltă metastaze la distanță sau multiple recidive, de obicei în primii doi ani de la finalizarea tratamentului. Cancerul de col uterin recurent se prezintă ca boală izolată la nivelul pelvisului (recurență locoregională) sau ca boală care implică alte organe sau în afara pelvisului. Dacă se suspectează o recidivă vaginală, zona de suspiciune ar trebui să fie biopsiată pentru a dovedi boala recurentă. Toate pacientele suspectate de boală recurentă trebuie să fie supuse tomografiei cu emisie de pozitroni (PET)/tomografiei computerizate (CT) pentru evaluarea bolii locale și la distanță.

Managementul terapeutic depinde de stadiul bolii, de starea generală a pacientei, de comorbiditățile asociate și de factorii de prognostic.

În stadiul local sau local avansat, tratamentele curative sunt chirurgia și radioterapia. Radiochimioterapia este considerată ca tratament adjuvant la paciențele cu factori de risc semnificativi (cum ar fi o margine chirurgicală îngustă sau invazia ganglionilor limfatici).

În stadiul de cancer de col uterin, recurent sau metastatic, tratamentul se bazează pe chimioterapie paliativă unde obiectivul este ameliorarea simptomelor, precum și îmbunătățirea calității vieții. Tratamentul de primă linie recomandat de către ESMO European Society for Medical Oncology (2017) (Figura 1) și NCCN National Comprehensive Cancer Network (2024) (Figura 2) este combinația de cisplatină (sau carboplatină în cazul insuficienței renale), paclitaxel și bevacizumab. Utilizarea topotecanului (HYCAMTIN) în locul sărurilor de platină este luată în considerare atunci când pacienta nu este eligibilă pentru cisplatină sau carboplatină.

Recomandările NCCN din 2024 au inclus pembrolizumab ca tratament de primă linie pentru cancerul de col uterin persistente, recurente sau metastatice, inclusiv tumorile care exprimă PD-L1 (scor pozitiv combinat [CPS] ≥ 1), în combinație cu terapia dublă sau triplă pe bază de sare de platină, paclitaxel $\pm$ bevacizumab.

După eșecul tratamentului de primă linie, nu există un tratament standard. Tratamentele medicamentoase utilizate în linia a 2-a pentru cancerul de col uterin recidivant sau metastatic sunt următorii agenți citostatici: pemetrexed, gemcitabină, irinotecan, nab-paclitaxel, topotecan și vinorelbină. Deși nu au autorizație de introducere pe piață pentru cancerul de col uterin recidivant sau metastatic (cu excepția topotecan), ghidurile (3;4) le recomandă ca a doua linie de tratament. Cu toate acestea, ratele de răspuns au fost scăzute, iar durata răspunsurilor a fost scurtă. Prin urmare, ESMO nu face nicio recomandare cu privire la cel mai eficient tratament de linia a doua. Nicio terapie sistemică nu a fost asociată cu îmbunătățirea OS. Paciențele care progresează după chimioterapie 1L și cele care nu sunt candidate pentru terapia combinată ar putea fi candidate pentru terapia cu un singur agent. O alegere dintre agenții activi trebuie adaptată individual pentru fiecare pacientă, ținând cont de terapiile anterioare primite, toxicitatea reziduală și starea de performanță.

Tisotumab vedotin și pembrolizumab nu sunt aprobate în prezent în UE în contextul de tratament post-chimioterapie al cancerului de col uterin (Tivdak se află în proces de evaluare la EMA pentru tratamentul cancerului cervical recurent sau metastatic). La 29 aprilie 2024, Food and Drug Administration a acordat autorizație de introducere pe piață pentru Tisotumab vedotin (Tivdak), pentru tratamentul cancerului de col uterin recurent sau metastatic, cu progresia bolii în timpul sau după chimioterapie.

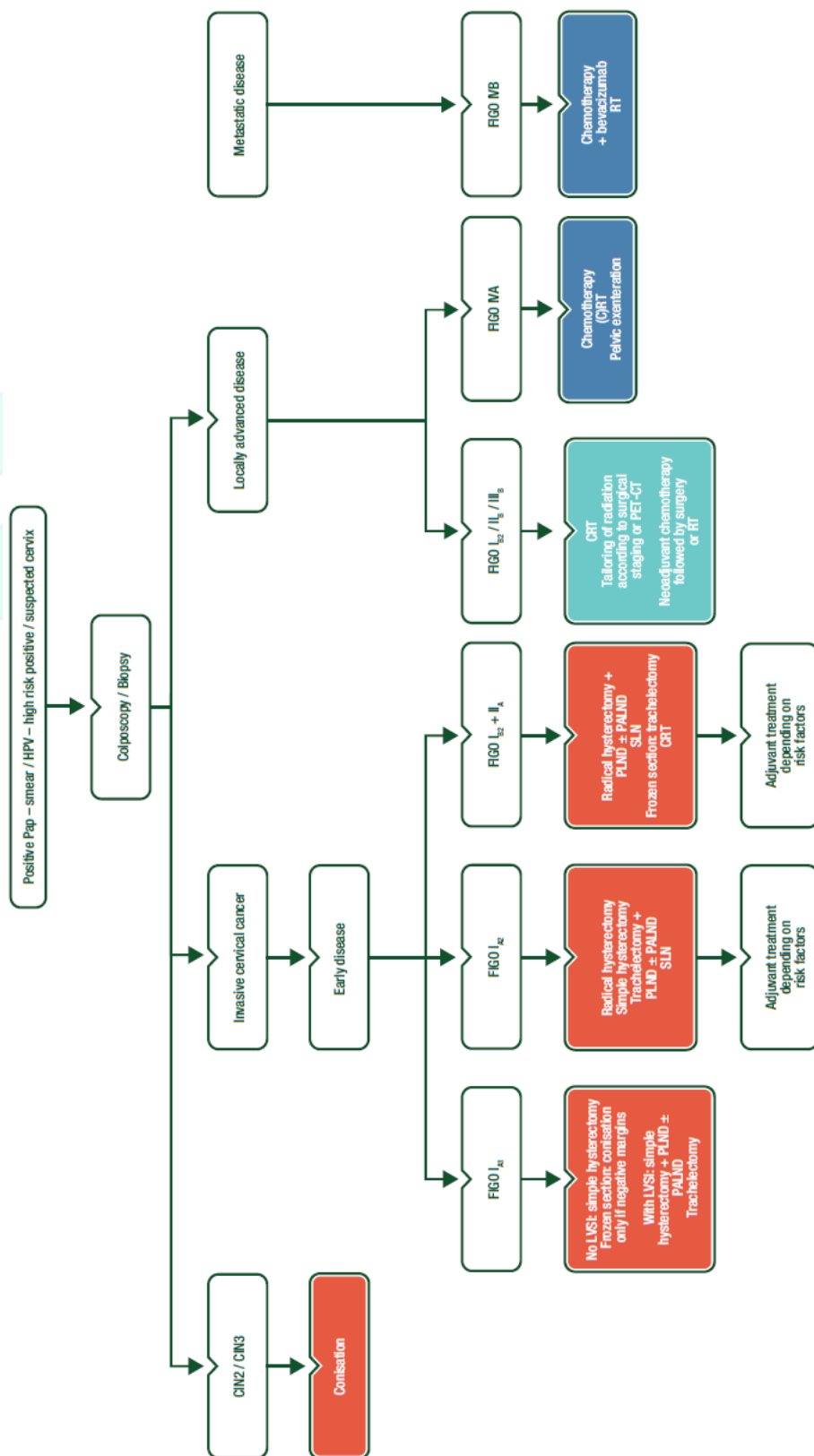


Figura 1. Ghidurile ESMO 2017 - Algoritmul de tratament al cancerului cervical

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CRT, chemoradiotherapy; FIGO, Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique; HPV, human papillomavirus; LVSI, lymphovascular space invasion; PALND, para-aortic lymph node dissection; Pap, Papanicolaou; PET-CT, positron emission tomography/computed tomography; PLND, pelvic lymph node dissection; RT, radiotherapy; SLN, sentinel lymph node.

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER^a

Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma		
Chemoradiation ^b	First-line Therapy ^{b,f}	Recurrent or Metastatic Disease
Preferred Regimens • Cisplatin^{c,d,1} • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant^{c,d} Other Recommended Regimens^e (if cisplatin and carboplatin are unavailable) • Capecitabine/mitomycin² • Gemcitabine³ • Paclitaxel^{4,5}	Preferred Regimens • PD-L1–positive tumors ▶ Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{d,g,h,i,6} ▶ Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{d,g,h,i,6} • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,g,7} (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,g} Other Recommended Regimens • Cisplatin/paclitaxel (category 1)^{8,9} • Carboplatin/paclitaxel^{10,11} (category 1 for patients who have received prior cisplatin therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab^{d,g,7,12} (category 1) • Topotecan/paclitaxel¹² • Cisplatin/topotecan¹² • Cisplatin⁹ • Carboplatin^{13,14}	Preferred Regimens • Pembrolizumab for TMB-H tumors^{h,k} or PD-L1–positiveⁱ or MSI-H/dMMR tumors^{h,15} • Tisotumab vedotin-tftv¹⁶ • Cemiplimab^{h,17} Other Recommended Regimens • Bevacizumab⁹ • Paclitaxel^{14,18} • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine • Irinotecan Useful in Certain Circumstances • PD-L1–positive tumors ▶ Nivolumab^{h,i,19} • HER2–positive tumors (IHC 3+ or 2+) ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²⁰ • RET gene fusion–positive tumors ▶ Selpercatinib • NTRK gene fusion–positive tumors ▶ Larotrectinib ▶ Entrectinib

Footnotes on CERV-F 1A of 3

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 4.2024, 09/24/24 © 2024 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

[Continued](#)
[References](#)

CERV-F
1 OF 3

Figura 2. Ghidurile NCCN 2024 – Terapia sistemică pentru cancerul cervical

Eficacitate și siguranță clinică – Studiul EMPOWER 1676

Eficacitatea și siguranța cemiplimab la pacientele cu cancer de col uterin recurent sau metastazat, ale căror tumori au progresat în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină, cu sau fără bevacizumab, au fost evaluate în cadrul studiului Empower 1676, un studiu clinic de fază III, deschis, multicentric, comparativ, randomizat. Pacientele au fost înrolate indiferent de statutul expresiei tumorale PD-L1. Studiul a exclus paciente cu boală autoimună care au necesitat tratament sistemic cu medicamente imunosupresoare într-un interval de 5 ani și tratament prealabil cu anticorpi anti-PD-1/PD-L1.

Factorii de stratificare pentru analiza eficacității au fost regiunea geografică (America de Nord, Asia, Restul Lumii) și histologia [histologie scuamoasă (SCC), adenocarcinom/histologii adenoscuamoase (AC)]. Randomizarea a fost, de asemenea, stratificată în funcție de utilizarea prealabilă sau nu a tratamentului cu bevacizumab și starea de performanță conform ECOG. Pacientele au fost randomizate (1:1) pentru a li se administra intravenos cemiplimab

350 mg la interval de 3 săptămâni sau chimioterapie intravenoasă, cu pemetrexed, topotecan, irinotecan, gemcitabină sau vinorelbina, la alegerea investigatorului, timp de până la 96 de săptămâni. **Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau finalizarea tratamentului planificat.** Evaluările tumorii au fost efectuate la interval de 6 săptămâni în primele 24 de săptămâni și la interval de 12 săptămâni ulterior.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală (SG) la pacientele cu SCC. Dacă ipoteza nulă a fost respinsă, SG a fost evaluată la populația totală. Criteriile finale secundare au inclus SFP, RRO conform RECIST 1.1 și DR în funcție de evaluarea medicului investigator.

Vârsta mediană a fost 51 de ani (de la 22 până la 87 de ani); 63% au fost cauziene, 29% asiatice, 3,5% aparțineau rasei negre; **49% au utilizat tratament prealabil cu bevacizumab, 47% aveau un scor de performanță PS ECOG 0 și 53% aveau un scor de performanță PS ECOG 1; 78% aveau SCC și 22% aveau AC, 94% aveau boală metastazată; 57% au utilizat anterior o linie de tratament pentru boală recurentă sau metastazată și 43% au utilizat anterior > 1 linie de tratament pentru boală recurentă sau metastazată.** Durata mediană a urmăririi pentru analiza primară în populația totală a fost de 18,2 luni.

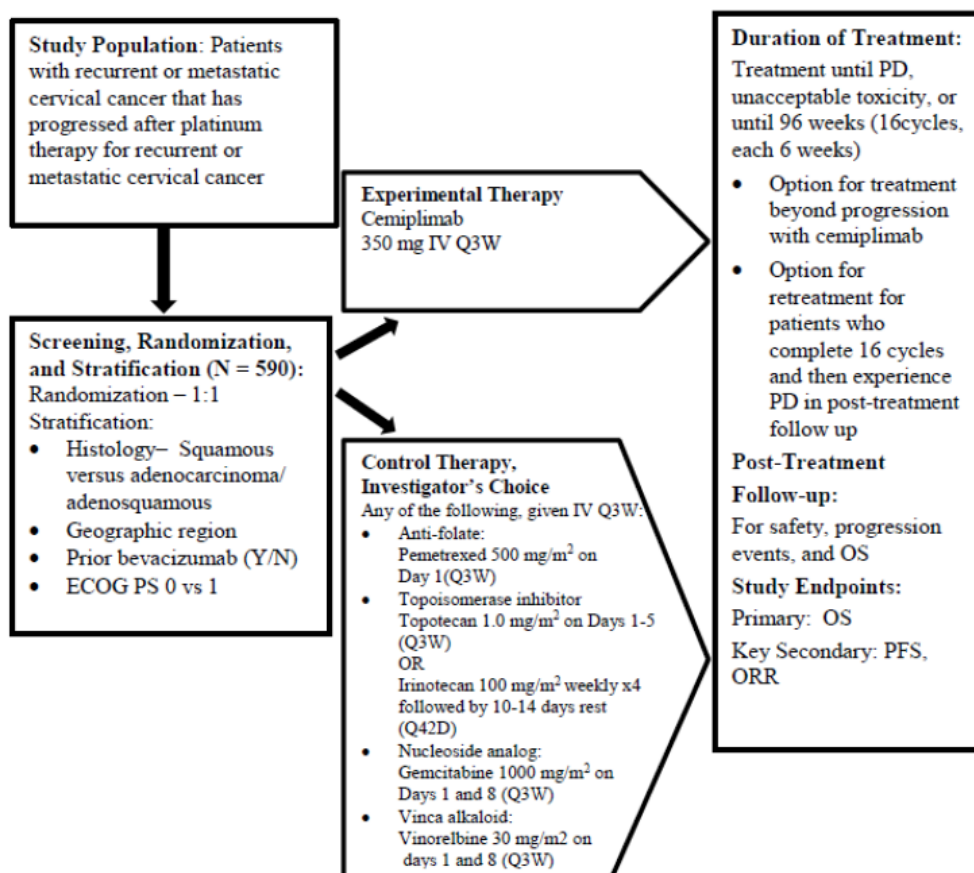


Figura 3. Schema studiului EMPOWER 1676

Rezultatele de eficacitate ale studiului EMPOWER 1676 sunt prezentate în tabelul nr.1 de mai jos.

Tabelul 1: Rezultatele privind eficacitatea pentru cancerul de col uterin din Studiul EMPOWER 1676

	Histologie scuamoasă (SCC) (N=477)		Populația totală (N=608)	
Criterii finale de evaluare a eficacității	cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni (n=239)	chimioterapie (n=238)	cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni (n=304)	chimioterapie (n=304)
Supraviețuire generală (SG) ^a				
Număr de decese, n (%)	143 (59,8%)	161 (67,6%)	184 (60,5%)	211 (69,4%)
Mediană în luni (95% ÎI) ^b	11,1 (9,2, 13,4)	8,8 (7,6, 9,8)	12,0 (10,3, 13,5)	8,5 (7,5, 9,6)
Raport de risc (95% ÎI) ^c	0,73 (0,58, 0,91)		0,69 (0,56, 0,84)	
Valoare-p ^d	0,00306		0,00011	
Supraviețuire fără progresia bolii ^a				
Număr de evenimente, n (%)	197 (82,4%)	214 (89,9%)	253 (83,2%)	269 (88,5%)
Mediană în luni (95% ÎI) ^b	2,8 (2,6, 4,0)	2,9 (2,7, 3,9)	2,8 (2,6, 3,9)	2,9 (2,7, 3,4)
Raport de risc (95% ÎI) ^c	0,71 (0,58, 0,86)		0,75 (0,62, 0,89)	
Valoare-p ^d	0,00026		0,00048	
Rata de răspuns obiectiv (%) ^a				
RRO (95% ÎI) ^e	17,6 (13,0, 23,0)	6,7 (3,9, 10,7)	16,4 (12,5, 21,1)	6,3 (3,8, 9,6)
Durata de răspuns (DR) ^a	N=42	N=16	N=50	N=19
Mediană (luni) ^b (95% ÎI)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (4,2, 7,7)	16,4 (12,4, NE)	6,9 (5,1, 7,7)

^a Valorile mediane ale perioadelor de urmărire a evoluției: 18,2 luni. (Data limită fixată pentru colectarea datelor – 04 ianuarie 2021)

^b În funcție de estimarea Kaplan-Meier.

^c În funcție de modelul de pericole stratificat în funcție de histologie și regiunea geografică.

^d Valoarea p unilaterială pe baza modelului de pericole stratificat (cemiplimab vs. chimioterapie)

^e În funcție de intervalul exact de încredere Clopper-Pearson.

Cemiplimab și-a demonstrat superioritatea comparativ cu chimioterapia în ceea ce privește supraviețuirea globală la:

– subpopulația cu carcinom epidermoid (ITT): mediană de 11,1 luni în grupul cemiplimab versus 8,8 luni în grupul chimioterapie, $\Delta = 2,3$ luni cu un HR = 0,727, 95% CI = [0,579 ; 0,914]; p = 0,00306). La această dată, urmărirea mediană a fost de 16,8 luni pentru cele 2 grupuri. Rata globală de supraviețuire la 12 luni a fost estimată la 48,2% în grupul cu cemiplimab față de 35,3% în grupul cu chimioterapie;

- populația totală (ITT), mediană de 12,0 luni în grupul cemiplimab față de 8,5 luni în grupul chimioterapie, $\Delta = 3,5$ luni cu un HR = 0,685, 95% CI = [0,560; 0,838]; $p = 0,00011$). La această dată, urmărirea mediană a fost de 17,9 luni în grupul cu cemiplimab și de 18,3 luni în grupul cu chimioterapie. Rata globală de supraviețuire la 12 luni a fost estimată la 50,2% în grupul cu cemiplimab față de 33,2% în grupul cu chimioterapie.

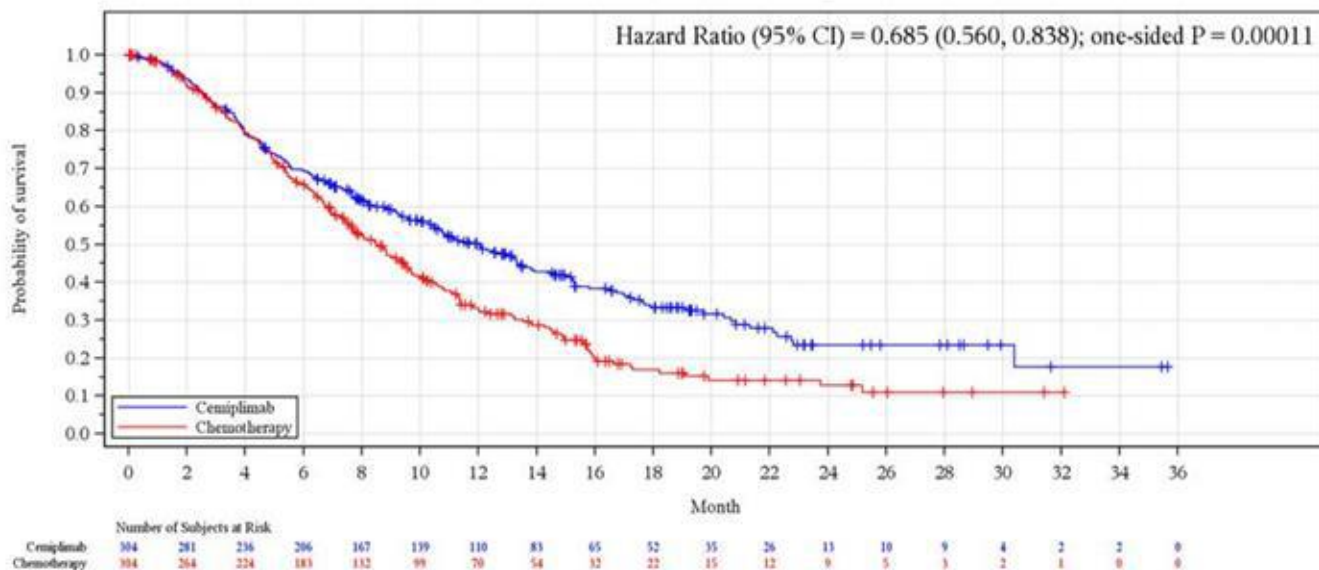


Figura 4: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală la populația cu carcinom cu celule scuamoase în studiul EMPower 1676 (populația ITT)

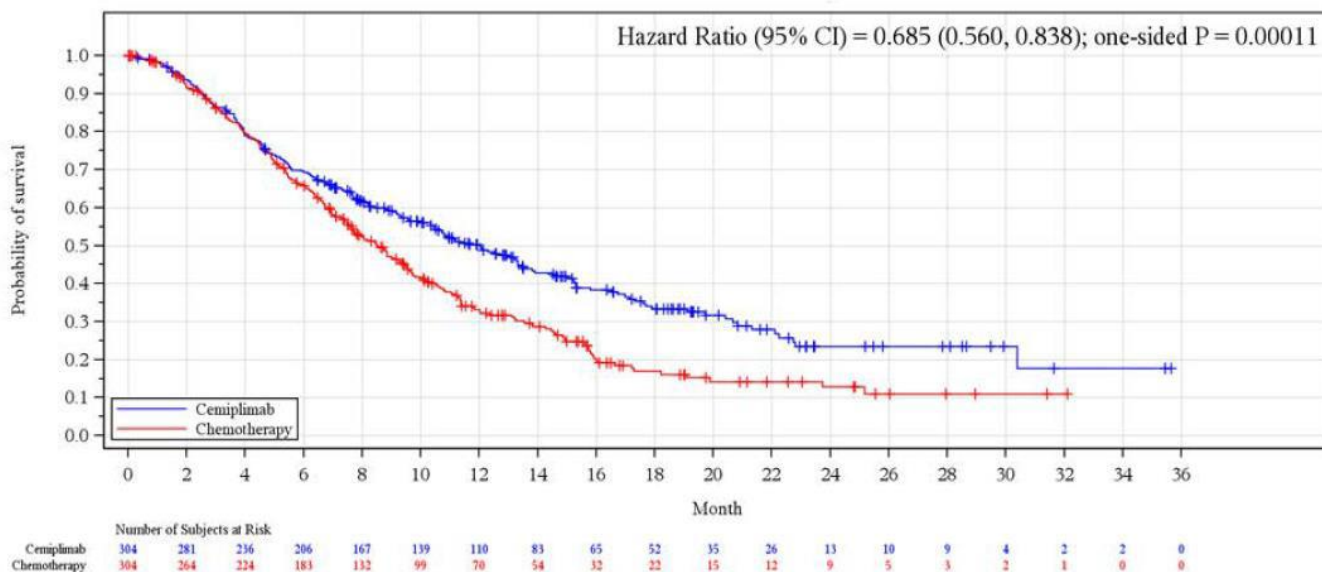


Figura 5: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală la populația totală în studiul EMPOWER 1676 (populația ITT)

S-a efectuat o analiză exploratorie de subgrup a supraviețuirii în funcție de statusul expresiei celulelor tumorale PD-L1 (TC), utilizând o analiză de studiu clinic (testul VENTANA PD-L1 SP263). Dintre cele 608 paciente înrolate, 42% dintre paciente au avut probe care au fost testate pentru PD-L1. Dintre aceste probe, 64% au fost PD-L1 $\geq 1\%$ și 36% au fost PD-L1 $< 1\%$. În cadrul analizei exploratorii actualizate a supraviețuirii generale cu valorile mediane ale perioadelor de urmărire a evoluției de 30,2 luni, RR pentru PD-L1 $\geq 1\%$ a fost 0,70 (95% ÎI: 0,48, 1,01) și RR pentru PD-L1 $< 1\%$ a fost 0,85 (95% ÎI: 0,53, 1,36).

Libtayo a demonstrat o diferență statistică comparativ cu chimioterapia în ceea ce privește obiectivele secundare prioritizate:

- mediane identice pentru supraviețuirea fără progresie, SFP în cele 2 grupuri și curbe care se separă după 4 luni cu:

- HR=0,705, 95% CI = [0,578; 0,861]; p=0,00026 pentru subpopulația de carcinom epidermoid;
- HR=0,745, 95% CI = [0,625; 0,890]; p=0,00048 în populația totală.

- o rată de răspuns global, RRO:

- pentru subpopulația cu carcinom epidermoid: 17,6% în grupul cu cemiplimab versus 6,7% în grupul cu chimioterapie (OR = 3,002, 95% CI = [1,629;5,530]; p=0,00014);
- pentru populația totală, 17,6% în grupul cemiplimab față de 6,7% în grupul chimioterapie (OR=2,984, 95% CI = [1,707; 5,215]; p=0,00004).

Profilul de siguranță

Datele prezentate sunt cele obținute pentru o durată mediană a tratamentului a fost de 15,2 săptămâni (min-max: 1,4-100,7) pentru grupul cu cemiplimab față de 10,1 săptămâni (min-max: 1,0-81,9) pentru grupul chimioterapie.

În total, 88,3% (265/300) dintre pacientele din grupul cemiplimab și 91,4% (265/290) dintre pacientele din grupul cu chimioterapie au avut cel puțin un eveniment advers (EA). EA raportate cel mai frecvent ($\geq 15\%$ dintre pacientele din grupul cemiplimab) în timpul studiului au fost în principal (cemiplimab vs chimioterapie): anemie (25,0% vs 44,5%), greață (18,3% vs 33,4%), oboseală (16,7% vs. 15,5%), vărsături (16,0% vs 23,4%), constipație (15,0% vs 20,3%) și pierderea poftei de mâncare (15,0% vs 15,9%).

Un EA de grad ≥ 3 a fost raportat la 45,0% (135/300) dintre pacientele din grupul cemiplimab și 53,4% (155/290) dintre pacientele din grupul cu chimioterapie. EA de grad ≥ 3 cel mai frecvent raportate ($\geq 2\%$ dintre paciente) au fost (cemiplimab vs chimioterapie): anemie (12,0% vs 26,9%), infecția tractului urinar (5,0% vs 2,8%), hipokaliemie (2,7% vs 2,4%), astenie (2,3% vs 1,0%) și hidronefroză (2,3% vs 0,7%).

Incidența EA grave (SAE) a fost raportată la 29,7% (89/300) dintre pacientele din grupul cu cemiplimab și 26,9% (78/290) dintre pacientele din grupul cu chimioterapie. În grupul cu cemiplimab, singurul SAE raportat cu o

incidență $\geq 2\%$ a fost infecția tractului urinar la 4,0% dintre paciente (12/300). În grupul de chimioterapie, SAE raportate cel mai frecvent ($\geq 2\%$ dintre paciente) au fost anemia la 4,8% dintre paciente (14/290) și infecția tractului urinar la 3,4% dintre paciente (10/290).

Un EA de interes deosebit a fost observat la 11,3% (34/300) dintre pacientele din grupul cemiplimab, cu 5,3% (16/300) dintre paciente prezentând un EA imun de grad ≥ 3 .

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 5 aprilie 2023, ca urmare a evaluării medicamentului LIBTAYO (cemiplimab) ca monoterapie de linia a doua pentru tratamentul cancerului de col uterin recurent sau metastatic, cu progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină, fără ca aceasta să fi fost asociată cu pembrolizumab, a acordat următoarele beneficii:

- **important**, numai în cazul pacientelor cu cancer de col uterin recurent sau metastatic, care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină, **fără ca aceasta să fi fost asociată cu pembrolizumab**;
- **insuficient**, pentru restul indicației.

Având în vedere:

- demonstrarea într-un studiu de fază III comparativ, randomizat, deschis, a superiorității cemiplimabului față de chimioterapie - ca opțiune a investigatorului, în tratamentul cancerului de col uterin recurent, persistent sau metastatic, care a progresat sau recidivat după tratamentul cu săruri de platină $\pm$ bevacizumab, în termeni de supraviețuire globală (SG) cu o diferență mediană de 3,5 luni și un HR = 0,685, 95% CI = [0,560; 0,838] în populația totală de studiu;
- profilul pacientelor din studiul EMPOWER 1676 neexpuse la pembrolizumab, deși această imunoterapie a fost recent inclusă în strategia terapeutică de primă linie la pacientele eligibile;
- profilul de toleranță acceptabil,

Comisia consideră că LIBTAYO (cemiplimab) oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului efectiv (ASMR III) în comparație cu monochimioterapiile (pemetrexed, gemcitabină, irinotecan, topotecan și vinorelbină) numai la pacientele cu cancer de col uterin recidivant sau metastatic și cu progresie a bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină, fără ca aceasta să fi fost asociată cu pembrolizumab.

NICE/SMC

Conform informațiilor de pe site-ul oficial, publicate la data de 20 iunie 2023, NICE nu poate face o recomandare cu privire la utilizarea în cadrul NHS a cemiplimabului pentru tratamentul cancerului de col uterin recurent sau metastatic la pacientele adulte, datorită faptului că Sanofi a confirmat că nu intenționează să depună o solicitare pentru această evaluare.

Pe site-ul oficial SMC este postată informația conform căreia Libtayo se află în proces de evaluare pentru indicația de tratament în monoterapie a pacientelor adulte cu cancer de col uterin recurent sau metastatic și care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină.

IQWiG/G-BA

Concluziile dosarului de evaluare IQWiG A23-36/25.07.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al cemiplimab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul nr. 2 de mai jos.

Tabel nr. 2. Cemiplimab - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Paciente adulte cu cancer de col uterin recidivat sau metastatic și progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină</i>	<i>BSC^{b,c}</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit</i>
<i>a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.</i> <i>b. „Cel mai bun tratament de susținere” este definit ca terapia care asigură cel mai bun tratament de susținere posibil, specific pacientului, optimizat pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții.</i> <i>c. Conform recomandărilor ghidurilor sau a societăților medicale științifice și/sau a Comisiei germane pentru medicamente, în conformitate cu secțiunea 35a alineatul 7 teza 4 SGB V, sunt menționate terapiile medicamentoase care nu sunt aprobate pentru tratamentul cancerului de col uterin cu progresia bolii după prima linie de terapie. Medicamentele care nu au aprobare pentru prezenta indicație și a căror prescriere pentru utilizare off-label nu a fost recunoscută de G-BA în Directiva privind medicamentele, sunt considerate terapii de comparație adecvate în sensul restrâns al secțiunii 2 paragraful 1 teza 3, § 12 SGB V conform declarațiilor BSG la hotărârea din 22 februarie 2023 (ref.: B 3 KR 14/21 R) și nu sunt, în general, luate în considerare.</i> <i>BSC: Best Supportive Care; BSG: Tribunalul Social Federal; G-BA: Comitetul Federal Mixt;</i> <i>SBG: Codul asigurărilor sociale</i>		

Conform precizărilor IQWiG: BSC este definită ca terapia care asigură cel mai bun tratament posibil, specific pacientului, optimizat, de susținere, pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții. Terapiile administrate în cadrul studiului EMPOWER 1676 la alegerea investigatorului, respectiv: pemetrexed, topotecan, irinotecan, gemcitabină sau vinorelbină în monoterapie, nu reprezintă tratamente în sensul definiției BSC și nu corespund implementării terapiei de comparație adecvate specificate de G-BA. Prin urmare, terapia comparativă adecvată specificată de G-BA nu a fost implementată în studiul EMPOWER 1696 și, ca urmare, studiul nu poate fi utilizat pentru evaluarea beneficiului adițional.

Deoarece nu există date pentru compararea cu terapia de comparație adecvată pentru indicația terapeutică de tratament în monoterapie a cancerului cervical recurent sau metastatic a lui Libtayo, nu există niciun indiciu referitor la beneficiul adițional al cemiplimabului, prin urmare, un beneficiu adițional nu este demonstrat.

G-BA ia decizia finală cu privire la beneficiul adițional.

Conform deciziei G-BA publicată la data de 19.11.2023 pe site-ul oficial, beneficiul adițional al cemiplimab în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru tratamentul în monoterapie al pacienților adulte cu cancer de col uterin recidivant sau metastatic și progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină, este următorul:

a) Paciente adulte cu cancer de col uterin recurent sau metastatic, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după chimioterapie de primă linie pe bază de platină și care **sunt eligibile pentru terapia antineoplazică ulterioară.**

Terapia de comparație adecvată: conform recomandării medicului, se poate selecta monoterapia cu: Nab-paclitaxel /Vinorelbină/Ifosfamidă/Topotecan/Pemetrexed/Irinotecan/Pembrolizumab (pentru pacienții cu cancer de col uterin PD-L1 pozitiv).

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al cemiplimabului în comparație cu terapia de comparație adecvată: **dovada unui beneficiu adițional considerabil.**

b) Paciente adulte cu cancer de col uterin recurent sau metastatic, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după chimioterapia de primă linie pe bază de platină și **pentru care terapia antineoplazică ulterioară nu reprezintă o opțiune.**

Terapia de comparație adecvată: BSC

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al cemiplimabului comparativ cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în total în **15** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Cipru, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Țările de Jos, Spania, Suedia și **Norvegia.**

Conform informațiilor de pe site-ul oficial NHS England ([NHS-England-high-cost-drugs-list-2024-to-2025-version-19.2.xlsx](https://www.nhs.uk/medicines/high-cost-drugs-list-2024-to-2025-version-19.2.xlsx)), cemiplimab nu este rambursat la nivel național pentru indicația de la punctul 1.9, ci doar în baza unei solicitări de rambursare individuală per pacient (IFR – individual funding request).

Având în vedere că Norvegia nu este un stat membru UE, punctajul pentru acest criteriu se va aplica pentru restul de **14** state cuprinse în declarația pe proprie răspundere depusă la dosar.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Conform datelor prezentate anterior, după eșecul tratamentului de primă linie, nu există un tratament standard recomandat de ghidurile ESMO și NCCN (3;4). Tratamentele medicamentoase utilizate în linia a 2-a pentru cancerul de col uterin recidivant sau metastatic sunt următorii agenți citostatici: pemetrexed, gemcitabină, irinotecan, nab-paclitaxel, topotecan și vinorelbina, care deși nu au autorizație de introducere pe piață pentru tratamentul cancerului de col uterin recidivant sau metastatic (cu excepția topotecan), sunt recomandate de ghiduri ca a doua linie de tratament (figurile 1 și 2). Cu toate acestea, ratele de răspuns au fost scăzute, iar durata răspunsurilor a fost scurtă. Prin urmare, ESMO nu face nicio recomandare cu privire la cel mai eficient tratament de linia a doua. Nicio terapie sistemică nu a fost asociată cu îmbunătățirea OS. Pacientele care progresează după chimioterapia 1L și cele care nu sunt candidate pentru terapia combinată ar putea fi candidate pentru terapia cu un singur agent. O alegere dintre agenții activi trebuie adaptată individual pentru fiecare pacientă, ținând cont de terapiile anterioare primite, toxicitatea reziduală și starea de performanță.

De menționat că, pentru medicamentul Keytruda, ANMDMR a emis Decizia nr.969/01.11.2023 de **includere condiționată** pentru indicația de tratament de 1L a cancerului cervical recurent sau metastatic:

„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 ”, cu următoarea mențiune: Keytruda reprezintă o terapie de linia 1 în asociere cu cisplatin/carboplatin și paclitaxel, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul acestei populații de pacienți”,

indicație pentru care, în prezent, Keytruda nu este rambursat, prin urmare, nu este disponibil ca tratament de linia 1 al cancerului cervical recurent sau metastatic la populația de pacienți cu expresie pozitivă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Ghidurile NCCN 2024 recomandă ca regimuri preferate de linia a 2-a și ulterioare pentru tratamentul cancerului cervical recurent/metastatic, pembrolizumab, tisotumab vedotin sau cemiplimab. Pembrolizumab și tisotumab vedotin (Tivdak) nu sunt aprobate în prezent în UE în contextul de tratament post-chimioterapie al cancerului de col uterin (Tivdak se află în proces de evaluare la EMA pentru tratamentul cancerului cervical recurent sau metastatic).

Luând în considerare:

- definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”**

și lipsa unei terapii rambursate de linia a 2-a în contextul tratamentului post-chimioterapie al cancerului de col uterin recurent/metastatic, care să corespundă definiției comparatorului, **putem afirma că cemiplimab reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator în Listă, pentru indicația de la punctul 1.9.**

Prognosticul pacienților cu cancer cervical metastatic este foarte scăzut, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de doar 16,5%, iar în ciuda programelor de screening pentru depistarea precoce și aprobarea vaccinurilor cu papilomavirus uman, aproximativ 6% din femeile cu cancer de col uterin (CC) sunt diagnosticate cu boală metastatică primară. De asemenea, prognosticul pacienților cu boală recurentă rămâne foarte scăzut, cu un OS estimat în jur de 13-17 luni.

Populația țintă căreia i se adresează monoterapia cu cemiplimab corespunde pacienților adulți cu cancer de col uterin recurent sau metastatic și care prezintă progresie a bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de compuși ai platinei ± bevacizumab. Prin urmare, în continuare ne vom referi la valori ale supraviețuirii generale (OS) obținute conform rezultatelor de eficacitate ale studiilor clinice care au investigat monoterapia și asocierile chimioterapice la această populație de pacienți, precum și a altor terapii medicamentoase emergente.

Din punct de vedere istoric, cisplatina în monoterapie și apoi asocierea de cisplatină și paclitaxel au fost considerate terapii standard, cu o valoare a mOS de 12 luni. În 2014, ChT pe bază de platină asociată cu bevacizumab a devenit noul tratament standard de primă linie demonstrând un mOS de aproximativ 17 luni.

Rezultatele de eficacitate ale studiilor clinice care au investigat monoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imunitare (pembrolizumab, nivolumab, balstilimab, ipilimumab) la pacienții cu cancer cervical recurent sau

metastatic în contextul progresiei bolii după tratamentul cu cel puțin 1 linie anterioară de chimioterapie (ChT), au demonstrat valori ale OS cuprinse între 8,5 și 21,9 luni (prezentate în tabelul 3 de mai jos).

În cazul studiilor clinice care au investigat terapii în asociere (ipilimumab+nivolumab; zalifrelimab+balstilimab; atezolizumab+bevacizumab; camrelizumab+apatinib) pentru tratamentul cancerului cervical recurent/metastatic care a înregistrat progresia bolii după cel puțin 1 linie de tratament sistemic inclusiv ChT, s-au obținut valori ale OS cuprinse între 8,9 și 25,4 luni (prezentate în tabelul 4 de mai jos).

Tabelul 3. Studii clinice cu monoterapie

Drug	Trial	Phase	N	Population	Histology (%)	Prior RT (%)	Prior bevacizumab (%)	PD-L1 expression (%)	Number of prior lines (%)	ORR (%)	mDOR (months)	mPFS (months)	mOS (months)	Grade 3-4 TRAEs (%)
Pembrolizumab	KEYNOTE-028	Ib	24	Locally advanced or metastatic; PD-L1+; progression after prior therapy	SCC = 96 ADK = 4	92	42	TC = 75 TC + stroma = 25	1 = 38 2 = 25 ≥ 3 = 38	17	5.4	7	11	20.8 8.3
	KEYNOTE-158	II	98	Advanced disease; progression during or intolerance to ≥ 1 lines of prior therapy	SCC = 93.9 ADK = 5.1 ADSC = 1.0	86.7	41.8	CPS ≥ 1 = 83.7	1 = 30.6 2 = 34.7 ≥ 3 = 30.6	All = 12.2 PD-L1+ = 14.6 PD-L1- = 0	NR	2.1	9.4	12.2 4.1
Nivolumab	CheckMate-358	I/II	19	Recurrent or metastatic; HPV+; SCC	SCC = 100 ADK = 5.1 ADSC = 1.0	89.5	31.6	CPS ≥ 1 = 62.5	1 = 42.1 2 = 42.1 3 = 15.8	26.3	NR	5.1	21.9	21.1 5.3
	NRG-GY002	II	26	Persistent, recurrent, or metastatic disease; progression after 1 prior line of CT	SCC = 60 ADK = 24 ADSC = 16	92	—	CPS ≥ 1 = 77.3	1 = 100	4	3.8	3.5	14.5	32 —
Balstilimab	NCT03104699	II	161	Metastatic, persistent, or recurrent disease; after a first line	SCC = 62.7 ADK = 32.3 ADSC = 4.3	—	29.2	CPS ≥ 1 = 61.5	1 = 100	All = 15 SCC = 17.6 ADK = 12.5 PD-L1+ = 20 PD-L1- = 7.9	15.4	NE	NE	11.8 4.3
Cemiplimab	EMPOWER-Cervical 1/ GOG-3016/ ENGOT-cx9	III	Cemiplimab arm = 304 CT arm = 304	Recurrent and metastatic resistant to platinum based CT ≥ 2 lines	SCC = 77.8 ADK = 19.1 ADSC = 3.1	—	48.7	Cemiplimab arm/CT arm TC = 41.4/42.1	1 = 56.9 > 1 = 42.6	Cemiplimab arm/CT arm (all) 16.4/6.3	Cemiplimab arm/CT arm (all) 16.9/6.9	All = 2.8	All = 12	Cemiplimab arm/CT arm 45/53.4 8.7/5.7
Ipilimumab	NCT01693783	I/II	42	Metastatic disease; progression after at least 1 line of platinum CT	SCC = 69 ADK = 31	83	—	PD-L1+ = 19	2 or 3 = 50	8.8	NE	2.5	8.5	28.5 —

ADK, adenocarcinoma; ADSC, adenosquamous carcinoma; CPS, combined positive score; CT, chemotherapy; HPV, human papillomavirus; mDOR, median duration of response; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; N, number of patients included; NE, not evaluable; NR, not reached; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed cell death ligand-1; RT, radiotherapy; SCC, squamous cell carcinoma; TC, tumor cell; TRAEs, treatment-related adverse events.

Tabelul 4. Studii clinice cu terapii în asociere

Regimen	Trial	Phase	N	Population	Histology (%)	Prior RT (%)	Prior bevacizumab (%)	PD-L1 expression (%)	Number of prior lines (%)	ORR(%)	mDOR (months)	mPFS (months)	mOS (months)	Grade 3-4 TRAEs (%)
Chemotherapy (carboplatin or cisplatin + paclitaxel) + pembrolizumab ± bevacizumab	KEYNOTE-826	III	Pembro arm = 308 Placebo arm = 309	Persistent, recurrent, or metastatic not previously treated by CT and not amenable to curative treatment	Pembro/placebo SCC = 76/68.3 ADK = 18.2/27.2 ADSC = 4.9/4.5	Pembro/ placebo 73.7/71.6	Pembro/ placebo 63.6/62.5	Pembro/placebo CPS <1 = 11.4/11 CPS 1-10 = 37.3/37.5 CPS ≥10 = 51.3/51.5	0	All = 65.9	All = 18	All = 10.4	All = 24.4	Pembro/placebo 68.4/64.1 Any agent 31.3/22.3 All treatment 3.3/1.9
Ipilimumab plus nivolumab	CheckMate-358	I/II	Combo A: IPI 1 + NIVO 3 mg/kg = 45 Combo B: IPI 3 + NIVO 1 mg/kg = 45	Recurrent or metastatic; with or without prior systemic therapies (PST)	SCC = 100	Combo A/B 84.4/84.8	Combo A/B 53.3/54.3	Combo A/B TC ≥1 = 62.2/67.6	Combo A/B 0 42.2/52.2 >1 57.8/47.8	Combo A/B No PST = 31.6/45.6 PST = 23.1/36.4	Combo A/B No PST = NR/NR PST = 14.6/9.5	Combo A/B No PST = 13.8/8.5 PST = 3.6/5.8	Combo A/B No PST = NR/NR PST = 10.3/25.4	Combo A/B No PST = 28.9/37.4 PST = 4.4/13
Cadonilimab	NCT04380805	II	21	Recurrent or metastatic	SCC = 100	84.4/84.8	53.3/54.3	TC ≥1 = 62.2/67.6	0 42.2/52.2 >1 57.8/47.8	47.6	NR	2.7	12.8	20.0 7.7
Zalifrelimab plus balstilimab	NCT03495882	II	155	Recurrent and/or metastatic disease; after a first-line platinum-based CT	SCC = 70.3 ADK = 27.1 ADSC = 2.6	89	32.9	CPS ≥1% = 56.8	Median = 1 (0-2)	All = 25.6 SCC = 32.6 ADK = 8.8 PD-L1+ = 32.8 PD-L1- = 9.1	NR	2.7	12.8	20.0 7.7
Atezolizumab plus bevacizumab	NCT02921269	II	11	Recurrent, persistent, or metastatic. Progression after 1-2 prior therapies at least containing Bevacizumab	SCC = 55 ADK = 45	73	100	CPS ≥1 = 37.5	1 = 45 2 = 55	0	—	2.9	8.9	36.4 18.1
Camrelizumab plus apatinib	NCT03816553 (CLAP)	II	45	Metastatic, recurrent, or persistent; progression after at least 1 line systemic therapy	SCC = 66.7 ADK = 33.3	88.9	22.2	CPS ≥1 = 66.7	1 = 42.2 2 = 42.2 ≥3 = 15.5	All = 55.6 SCC = 77.8 ADK = 28.6 PD-L1+ = 69 PD-L1- = 50	NR	8.8	NR	71.1 —
Bintrafusp alfa	NCT02517398 NCT03427411	I/II	39	Recurrent/metastatic; pretreated	SCC = 64.1 ADK = 30.8 ADSC = 2.6	82.1	64.1	TC ≥1% = 30.8	1 = 33.3 2 = 25.6 ≥3 = 41	All = 28.2 SCC = 25 ADK = 41.7	11.7	2.1	13.4	23.1 —

ADK, adenocarcinoma; ADSC, adenosquamous carcinoma; CPS, combined positive score; mDOR, median duration of response; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; N, number of patients included; NR, not reached; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed cell death ligand-1; RT, radiotherapy; SCC, Squamous cell carcinoma; TC, tumor cell; TRAEs, treatment-related adverse events.

De remarcat că toate aceste studii clinice au inclus și subpopulații de pacienți cu cancer cervical recurent/metastatic (R/M CC) cărora li s-au administrat aceste monoterapii sau terapii asociate de novo, sau subpopulații de pacienți cu R/M CC cărora li s-au administrat mai mult de 1 linie anterioară de tratament, inclusiv ChT. Cele mai bune rezultate ale valorilor OS s-au obținut la pacienții cu R/M CC naivi la tratament, respectiv și în cazul pacienților care au urmat anterior o linie de tratament sistemic.

Prin urmare, conform datelor disponibile din literatura de specialitate, cemiplimab se adresează unei populații de pacienți cu R/M CC cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau
- determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Luând în considerare datele de eficacitate ale studiului EMPOWER 1676 prezentate anterior, cemiplimab și-a demonstrat superioritatea comparativ cu chimioterapia în ceea ce privește supraviețuirea globală la:

– subpopulația cu carcinom epidermoid (ITT): mediană de 11,1 luni în grupul cemiplimab versus 8,8 luni în grupul chimioterapie, $\Delta = 2,3$ luni cu un HR = 0,727, 95% CI = [0,579 ; 0,914]; p = 0,00306). La această dată, urmărirea mediană a fost de 16,8 luni pentru cele 2 grupuri. Rata globală de supraviețuire la 12 luni a fost estimată la 48,2% în grupul cu cemiplimab față de 35,3% în grupul cu chimioterapie;

- populația totală (ITT), mediană de 12,0 luni în grupul cemiplimab față de 8,5 luni în grupul chimioterapie, $\Delta = 3,5$ luni cu un HR = 0,685, 95% CI = [0,560; 0,838]; $p = 0,00011$). La această dată, urmărirea mediană a fost de 17,9 luni în grupul cu cemiplimab și de 18,3 luni în grupul cu chimioterapie. Rata globală de supraviețuire la 12 luni a fost estimată la 50,2% în grupul cu cemiplimab față de 33,2% în grupul cu chimioterapie.

Astfel, putem afirma că Cemiplimab reprezintă singura alternativă terapeutică de linia a 2-a pentru tratamentul pacienților adulte cu R/M CC care crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Orphanet clasifică anumite tipuri rare de cancer cervical, care nu fac obiectul prezentei evaluări.

Conform Globocan 2022, cancerul cervical reprezintă al 3-lea cel mai frecvent cancer la femei în România, cu o incidență anuală de 3368 cazuri noi și o prevalență la 5 ani de 11278 cazuri (11). Luând în considerare prevalența cancerului de col uterin în România, aproximativ jumătate (52,3%) din paciente sunt diagnosticate în stadiul precoce al bolii (stadiul I), corespunzător la 5898 cazuri; tumorile de cancer cervical în stadiile II și III reprezintă 28,2% (3180 cazuri) și respectiv 12,1% (1365 cazuri), iar cele din stadiul IV (IV A și IV B) aproximativ 7,4% (835 cazuri) din totalul cazurilor. Procentul de recidivă este de 10-15% pentru stadiul I, aproximativ 25% pentru stadiul II, 2/3 pentru stadiul III și toate cazurile din stadiul IV. Se obține în final o subpopulație de paciente cu boală recidivantă estimată la aproximativ 3425 cazuri (5).

Aproximativ 6% din femeile cu cancer de col uterin (CC) sunt diagnosticate cu boală metastatică primară (677 cazuri)(13). Se obțin în total 4102 cazuri de cancer de col uterin recidivant și cu boală metastatică primară.

Făcând referire la datele de eficacitate ale studiului Keynote-826, din totalul de 617 paciente cu cancer cervical recurent sau metastatic (populația ITT): 501 au fost tratate cu pembrolizumab/placebo + ChT ± bevacizumab și 116 au primit doar chimioterapie, respectiv aproximativ 18,8% (14).

Având în vedere că aproximativ 64.4% (5) din paciente progresează după primul an de chimioterapie, se obțin în final 497 de cazuri.

Raportat la populația feminină a țării de 9.790.000 persoane (12), maximum de 5 cazuri prevalente dintr-o populație de 10.000 reprezintă 4895 cazuri. Ca urmare, numărul de 497 de cazuri de cancer cervical recurent sau metastatic care progresează după chimioterapia de primă linie reprezintă o prevalență de aproximativ 0,507 la 10.000, respectiv sub pragul maxim de 5.

În concluzie, cancerul cervical recurent sau metastatic care progresează post-chimioterapie reprezintă o afecțiune gravă, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol, nu reprezintă o boală rară, însă care, conform statisticilor europene se încadrează în procentul ce definește o boală rară.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	85

6. CONCLUZII

- Cancerul de col uterin recurent sau metastatic este o boală gravă, care pune viața pacienților în pericol.
- Ghidurile ESMO nu fac nicio recomandare cu privire la cel mai eficient tratament de linia a doua al cancerului cervical recurent sau metastatic, prin urmare după eșecul tratamentului de primă linie nu există un tratament standard recomandat.
- LIBTAYO (cemiplimab) în monoterapie reprezintă un tratament de linia a doua pentru cancerul de col uterin recurent sau metastatic, cu progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină.
- Studiul EMPOWER 1676, un studiu de fază III comparativ, randomizat, deschis, a demonstrat superioritatea cemiplimabului față de chimioterapie în tratamentul cancerului de col uterin recurent, persistent sau metastatic, care a progresat sau a recidivat după tratamentul cu săruri de platină ± bevacizumab, în ceea ce privește supraviețuirea globală (SG), cu o diferență mediană de 3,5 luni și un HR = 0,685, 95% CI = [0,560; 0,838] la populația totală tratată în studiu.
- De remarcat profilul pacienților din studiul EMPOWER 1676 neexpuse la pembrolizumab, deși această imunoterapie a devenit recent parte a strategiei terapeutice de primă linie la pacientele eligibile.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația „LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulte cu cancer de col uterin recurent sau metastatic și care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină”.

Referințe bibliografice:

1. RCP LIBTAYO: [Libtayo, INN-cemiplimab](#)
2. EPAR LIBTAYO: [Libtayo, INN- cemiplimab](#)
3. Ghidurile ESMO 2017: [Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](#)
4. NCCN 2024: [cervical.pdf](#)
5. HAS: [LIBTAYO 350 mg](#)

6. NICE: Cemiplimab for treating recurrent or metastatic cervical cancer (terminated appraisal)
7. SMC: cemiplimab (Libtayo)
8. IQWiG: A23-36 - Cemiplimab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
9. G-BA: Beschluss
10. Expert Opinion on Investigational Drugs 2023: Investigational drugs for recurrent or primary advanced metastatic cervical cancer: what is in the clinical development pipeline?
11. GLOBOCAN ROMANIA 2022: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf>
12. INS 2024: https://insse.ro/cms/sites/default/files/com_presa/com_pdf/poprez_ian2024r.pdf
13. ESMO Review 2022: Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments
14. EPAR KEYTRUDA: Keytruda; INN-pembrolizumab

Raport finalizat in data de: 14.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu