



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Libtayo

350 mg concentrate for solution for infusion x 1 vial

INN cemiplimab

Терапевтично показание	Libtayo като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка и прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия.
Начало - край на процедурата	05.06.2025 – 23.12.2025
Окончателно решение	Добавяне на ново терапевтично показание в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и заплащане от НЗОК извън стойността на оказваните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармакоикономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Libtayo**

Здравен проблем

Ракът на маточната шийка (РМШ) е злокачествено заболяване, което се развива вследствие на неконтролируем растеж на малигнени клетки, най-често в цервикалния епител. В зависимост от произхода си цервикалните карциноми се разделят на: плоскоклетъчен карцином (80-90% от случаите, развива се от сквамозните клетки в екзоцервикса); аденокарцином (10-20% от случаите, малигнена трансформация на цилиндричните клетки в ендоцервикса, която обикновено се диагностицира при по-млади пациентки и в по-ранни стадии в сравнение със заболяелите от плоскоклетъчен карцином и е свързан с по-лоша прогноза в сравнение с видовете със сквамозноклетъчна хистология); аденосквамозен карцином (3-10% от случаите, малигнени тумори, изградени от сквамозни и жлезисти клетки).

Близо 96% от всички ракови заболявания на маточната шийка се причиняват от персистираща инфекция с високорисков тип човешки папилома вирус (HPV). Високорисковите HPV са онкогенни и включват HPV типове 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81 и 82, като HPV типове 16 и 18 причиняват над 70% от случаите на РМШ в света. Голяма част от сексуално активните хора биват инфектирани с HPV в даден момент от живота си, но в повечето случаи имунната система контролира инфекцията и тя отшумява без лечение в рамките на 1-2 години. Инфекция с високорисков HPV, която имунната система не елиминира в продължение на 10-20 години, може да доведе до промени в клетките в цервикса и до образуване на предракови изменения в повърхностния клетъчен слой. В случай, че тези лезии, не бъдат открити и премахнати, могат да се превърнат в малигнени тумори, а когато се разпространят по-дълбоко в тъканта, е налице инвазивно раково заболяване.

Ранните стадии на РМШ обикновено са безсимптомни или протичат с неспецифични признаци - необичайно вагинално кървене или течение, болка и дискомфорт по време на секс или болка в областта на таза. В световен мащаб 37% от случаите на РМШ са локално авансирани при диагностициране и се откриват при рутинно скринингово изследване чрез Пап тест (цитонамазка) и/или HPV тест. Симптомите, повечето пъти, се появяват, когато ракът се разпространи извън шийката на матката в съседни или далечни органи или лимфни възли. Авансираният РМШ може да предизвика различни симптоми, като болка по цялото тяло, умора, гадене, запек, образуване на фистули или по-специфични симптоми, които зависят от местоположението на метастазите: подути или твърди лимфни възли или лимфедем; болка в дясната горна част на корема, загуба на апетит и на тегло, асцит, жълтеница или сърбеж по кожата; упорита кашлица, изкашляне на кръв, задух или постоянни гръдни инфекции; болка в костите и повишен риск от фрактури. Най-много метастази се образуват в белите дробове (63,8%), костите (36,9%) и черния дроб (32,8%), а мозъчни метастази са налице в 5,6% от случаите.

След дефинитивно лечение, при една трета от пациентите е възможно РМШ да рецидивира - локално или метастатично (най-често в рамките на 2-3 години от



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



първоначалното лечение). Жените, диагностицирани с РМШ в късен стадий, имат по-висок риск от поява на рецидив и това е свързано с лоша прогноза.

Системната терапия за рецидивиращ или метастатичен рак на маточната шийка включва биологична терапия и химиотерапевтични режими. При жени с обширно локално заболяване или далечни метастази лечението е по-скоро палиативно - най-добри поддържащи грижи и контрол на симптомите.

Semiplimab е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G4 (IgG4). Semiplimab потенцира Т-клетъчните отговори, като блокира свързването на рецептора за програмирана клетъчна смърт - PD-1 с лигандите PD-L1 и PD-L2. Свързването на PD-1 с неговите лиганди, които се експресират от антиген-представящи клетки и могат да бъдат експресирани от туморни клетки и/или други клетки от туморната микросреда, води до инхибиране на Т-клетъчните функции, като пролиферация, секреция на цитокини и цитотоксична активност.

Епидемиологични данни

На база на данни от GLOBOCAN рактът на маточната шийка е на пето място по честота сред раковите заболявания при жените през 2022 г. в България с 877 нови случая, които се равняват на 5,7% от всички случаи на рак при жените. Същата година смъртните случаи са 453, а петгодишното разпространение е 2 901 жени.

Данни за ефикасност

Терапевтичната ефикасност и профилът на безопасност на semiplimab е анализиран в 1 клинично проучване.

EMPOWER CERVICAL-1, е проспективно, многоцентрово, международно, рандомизирано (1:1), открито, с паралелни групи, двураменно проучване, оценяващо ефикасността при 608 пациенти, лекувани с semiplimab, в сравнение с химиотерапия (pemetrexed, topotecan или irinotecan, gemcitabine или vinorelbine) при пациенти с рецидивиращ, персистиращ или метастатичен карцином на маточната шийка, който е прогресирал след химиотерапия, съдържаща платина. Първична крайна точка е общата преживяемост (OS), определена като времето от рандомизацията до датата на летален изход. Към крайната дата в общата популация медианната OS е значимо по-дълга в рамото с semiplimab (11,7 месеца), отколкото в рамото с химиотерапия (8,5 месеца). Отношението на риска (hazard ratio, HR) отчита 34% намаление на риска от летален изход с semiplimab в сравнение с химиотерапия. Подобрене на OS се наблюдава както в подгрупите с плоскоклетъчен карцином, така и в подгрупите с аденокарцином/аденосквамозна хистология. OS е значимо подобрена с semiplimab в сравнение с химиотерапия, независимо от PD-L1 статуса. Медианата на OS при PD-L1-негативните пациенти е 10,8 месеца с semiplimab в сравнение със 7,0 месеца с химиотерапия. Медианата на продължителност на отговора (DoR) в рамото с semiplimab (16,4 месеца) е повече от два пъти по-голяма от тази в рамото с химиотерапия (6,9 месеца). Честотата на обективен отговор (ORR) при PD-L1-негативните пациенти е 13,6% в рамото с semiplimab спрямо 5,9% в рамото с химиотерапия. Статистически значимо подобрене на ORR с semiplimab се наблюдава при PD-L1-позитивни пациенти (21,6% спрямо 5,8%). Преживяемостта без прогресия (PFS) в общата



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



популация е сходна както при cemiplimab (2,8 месеца), така и при химиотерапия (2,9 месеца). В популацията с плоскоклетъчен карцином пациентите, лекувани с cemiplimab, като цяло запазват или подобряват изходните си глобален здравен статус/качество на живот (GHS/QoL, средна промяна по метод на най-малките квадрати (LS) 1,2) и физическото функциониране (средна промяна по LS 1,0), докато пациентите, лекувани с химиотерапия, като цяло имат влошаване на GHS/QoL (средна промяна по LS -7,3) и физическото функциониране (средна промяна по LS -7,3).

Данни за безопасност

Най-често срещаните нежелани събития, възникнали по време на лечението от всякаква степен, докладвани от $\geq 10\%$ от пациентите, лекувани с cemiplimab, включват анемия, гадене, умора, повръщане, намален апетит и запек.

Данни за сравнителни алтернативи

За сравнителна алтернатива на cemiplimab е избрана химиотерапия (gemcitabine 79,13 % и vinorelbine 20,87%). В анализа на бюджетното въздействие, използваните сравнителни алтернативи са paclitaxel, ifosfamide, vinorelbine, gemcitabine, topotecan+paclitaxel+bevacizumab.

Фармакоикономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Представени са 3 оценки на cemiplimab като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка и прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия, извършени от държавни институции за целите на други национални системи на здравеопазване. Получена е положителна оценка от HAS (Франция), SMC (Шотландия) одобрява лечението при условие, че се договорят по-ниски цени на лекарствения продукт, а IQWiG (Германия) не открива допълнителни ползи от реимбурсирането на cemiplimab за даденото показание.

Приложен анализ

Проведени са анализи разход-ползност и разход-ефективност, при които крайните резултати по отношение на здравните ползи са представени под формата на добавени години живот с добро качество (QALY) и добавени години живот (LY), съответно.

Анализът е от перспективата на заплащащата институция – НЗОК. Избраният времеви хоризонт е до живот. Сравнителна алтернатива на cemiplimab е химиотерапия. Приложено е дисконтиране с 3,5% годишно за разходите и ползите. За оценка на разходната ефективност на оценяваната терапия е разработен модел на Марков.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Проведеният анализ показва, че оценяваната здравна технология не е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България, но cemiplimab демонстрира устойчива и дълготрайна полза за пациента, независимо от хистологията и нивото на експресия на PD-L1. Добавеният разход за терапия с cemiplimab се свързва с подобряване на преживяемостта и качеството на живот на пациента.

Разходи, включени в анализа

В анализа са включени разходи за терапия с оценяваната здравна технология, разходи за сравнителните алтернативи, разходи за приложение, разходи за контрол на заболяването, разходи за нежелани събития, разходи за последващо лечение, разходи за палиативни грижи.

Анализ на подгрупи

Неприложим.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт на анализа на бюджетното въздействие е 5 години. Прогнозният брой пациенти е 15 през първата година и 20 през петата година на анализа като са разработени два сценария – „свят с Libtayo” и „свят без Libtayo”.

Проведеният анализ на бюджетното въздействие демонстрира, че реимбурсирането на оценяваното терапевтично показание в Приложение 2 на ПЛС генерира допълнителен разход за НЗОК, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Здравната технология Libtayo (cemiplimab) е изцяло човешко моноклонално антитяло, имуноглобулин G4 (IgG4). Cemiplimab потенцира Т-клетъчните отговори, като блокира свързването на рецептора за програмирана клетъчна смърт - PD-1 с лигандите PD-L1 и PD-L2. Свързването на PD-1 с неговите лиганди, които се експресират от антиген-представящи клетки и могат да бъдат експресирани от туморни клетки и/или други клетки от туморната микросреда, води до инхибиране на Т-клетъчните функции, като пролиферация, секреция на цитокини и цитотоксична активност.

Проведените анализи показват, че оценяваната здравна технология не е стойностно-ефективна при избрания праг на рентабилност за България, но cemiplimab демонстрира устойчива и дълготрайна полза като монотерапия при възрастни пациенти с рецидивиращ или метастазирал рак на маточната шийка и прогресия на заболяването по време на или след платина-базирана химиотерапия, независимо от хистологията и нивото на експресия на PD-L1. Добавеният разход за терапия с cemiplimab се свързва с подобряване на преживяемостта и качеството на живот на пациента.

Според анализа на бюджетното въздействие, добавянето на терапевтичното показание на Libtayo в Приложение 2 на ПЛС води до допълнителен разход за НЗОК.