



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

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe	12
1 Cel analizy klinicznej.....	13
2 Analiza problemu decyzyjnego.....	14
2.1 Dane epidemiologiczne	15
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania.....	16
3 Metody	18
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	18
3.1.1 Kryteria włączenia	18
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	19
3.2 Strategie wyszukiwania badań	20
3.3 Selekcja informacji.....	20
3.4 Źródła danych	20
3.5 Ocena wiarygodności badań	21
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	22
3.7 Analiza statystyczna	22
4 Wyniki przeglądu systematycznego	23
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	23
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	26
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	28
4.2.1 Metody badań randomizowanych	30
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	32
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	33
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	35
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	36
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	38
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych.....	40
5 Ocena skuteczności	42
5.1 Przeżycie całkowite (OS).....	46
5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	52
5.3 Odpowiedź na leczenie	55
5.4 Jakość życia	66
6 Ocena bezpieczeństwa	74
6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie	78
6.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	81

6.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	84
6.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	93
6.5	Zdarzenia niepożądane związane z odpornością	102
6.6	Zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3	105
6.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	108
6.8	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3	114
6.9	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie	119
7	Analiza efektywności praktycznej	123
7.1	MITO 44	123
7.2	Ocena jakości	127
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	129
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 129	
8.2	Europejska Agencja Leków	129
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	130
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	130
9	Ograniczenia	132
10	Dyskusja	134
11	Wyniki końcowe z przeglądu badań	137
12	Wnioski	145
13	Aneks	146
13.1	Strategia wyszukiwania badań	146
13.2	Kryteria oceny choroby RECIST 1.1	147
13.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	149
13.4	Arkusze oceny wg skali Jadad	154
13.5	Arkusze oceny wg skali Cochrane	155
13.6	Arkusze oceny badania wg skali NICE	157
13.7	Spis badań włączonych	158
13.8	Spis badań wykluczonych	159
13.9	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	161
13.10	Refundowane technologie medyczne	164
13.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	173
	Spis rysunków	175
	Spis tabel	178
	Bibliografia	181

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AC	gruczolakorak lub rak gruczolakowaty (ang. <i>adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma</i>)
bd	brak danych
CEM	cemiplimab
CHEM	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
GHS/QoL	<i>Global Health Status/Quality of Life</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
ne	niemożliwe do oszacowania (ang. <i>not evaluable</i>)
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SCC	rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy 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.

Jako komparator dla cemiplimabu przyjęto koszyk terapii (chemioterapię zgodnie z wyborem badacza)¹. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 19 kwietnia 2024 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii (chemioterapią zgodnie z wyborem badacza) oraz badań oceniających efektywność praktyczną cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie **EMPOWER-Cervical 1** (Tewari 2022). W badaniu tym oceniano bezpośrednio stosowanie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wyborem badacza).

W ramach oceny efektywności praktycznej włączono badanie **MITO 44** (Tuninetti 2024).

Do przeglądu włączono także 2 opracowania wtórne - **Maiorano 2022** i **Wang 2024**.

Wyniki

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wyborem badacza) w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, na podstawie badania EMPOWER-Cervical 1, wykazała:

- dla mediany okresu obserwacji 18,2 mies. stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31%** (HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,84], p<0,001);
 - mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 12,0 mies. [95%CI: 10,3; 13,5] w grupie cemiplimabu oraz 8,5 mies. [95%CI: 7,5; 9,6] w grupie chemioterapii;
 - w populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27%** (HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,91], p=0,006);

¹ w warunkach polskich: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych; w badaniu klinicznym dla cemiplimabu - chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina.

- w populacji chorych z gruczolakorakiem stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 44%** (HR=0,56 [95%CI: 0,36; 0,85], p<0,05);
- dla mediany okresu obserwacji 30,2 mies. (abstrakt Oaknin 2022) stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 34%** (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,79], p<0,00001);
 - mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 11,7 mies. w grupie cemiplimabu oraz 8,5 mies. w grupie chemioterapii;
 - w populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31%** (HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,85], p=0,00023);
 - w populacji chorych z gruczolakorakiem stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 45%** (HR=0,55 [95%CI: 0,37; 0,81], p<0,05);
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (dane dla grupy 371 chorych) stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 39%** (HR=0,61 [95%CI: 0,45; 0,83], p<0,05);
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ (dane dla grupy 371 chorych) stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 35%** (HR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,98], p<0,05);
- stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu o 25%** (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,89], p<0,001);
 - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (czas od randomizacji do progresji choroby wg RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 2,8 mies. [95%CI: 2,6; 3,9] w grupie cemiplimabu oraz 2,9 mies. [95%CI: 2,7; 3,4] w grupie chemioterapii;
 - w populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o 29%** (HR=0,71 [95%CI: 0,58; 0,86], p<0,001);
 - w populacji chorych z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym stosowanie cemiplimabu związane było ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 9% (HR=0,91 [95%CI: 0,62; 1,34], p=ns);
- w grupie cemiplimabu obserwowano **istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie** (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; 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]), **całkowitej odpowiedzi na leczenie** (OR=3,41 [95%CI: 0,93; 12,52], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,0001; 0,05], p<0,05; NNT_{18,2 mies.}=44 [95%CI: 22; 9726]) i **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 cemiplimabu oraz 6,9 mies. [95%CI: 5,1; 7,7] w grupie chemioterapii, natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi - odpowiednio: 2,7 mies. (zakres: 1,2; 11,4) oraz 1,6 mies. (zakres: 1,2; 9,0);
 - w subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym w grupie cemiplimabu obserwowano **istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej**

- odpowiedzi na leczenie** (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; OR=2,96 [95%CI: 1,61; 5,43], p=0,0005; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,17], p=0,0002; NNT_{18,2 mies.}=10 [95%CI: 7; 20]) i **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=2,75 [95%CI: 1,44; 5,25], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,14], p=0,001; NNT_{18,2 mies.}=12 [95%CI: 8; 30]);
- w subpopulacji chorych z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym w grupie cemiplimabu obserwowano większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), całkowitej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: OR=2,95 [95%CI: 0,75; 11,65], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,17], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na; OR=3,15 [95%CI: 0,32; 31,05], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=2,67 [95%CI: 0,50; 14,27], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na);
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w grupie cemiplimabu obserwowano **istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie** (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; OR=2,76 [95%CI: 1,01; 7,53], p<0,05; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,21], p=0,04; NNT_{18,2 mies.}=10 [95%CI: 5; 160]);
 - wynik wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1%, pomimo numerycznej przewagi cemiplimabu, nie osiągnął istotności statystycznej (OR=1,41 [95%CI: 0,35; 5,63], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,09; 0,15], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na);
- choroba stabilna i progresja choroby występowały z porównywalnymi częstościami w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,01], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,15; 0,003], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,30 [95%CI: 0,92; 1,82], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,13], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na);
 - średnia różnica zmiany wyniku skali *Global Health Status/Quality of Life* kwestionariusza *European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) szacowana metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu w grupach cemiplimabu i chemioterapii cemiplimabem wyniosła 7,81 pkt. [95%CI: 3,33; 12,33], p=0,0004 dla populacji całkowitej oraz 8,49 pkt. [95%CI: 3,77; 13,21], p=0,0003 dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym;
 - średnia różnica od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu wyniku skali dotyczącej funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupach cemiplimabu i chemioterapii wyniosła 8,26 pkt. [95%CI: 4,29; 12,22], p<0,0001 dla populacji całkowitej oraz 8,35 pkt. [95%CI: 4,08; 12,62], p<0,0001 dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym;
 - mediana czasu do ostatecznego pogorszenia (utrzymujące się pogorszenie o ≥ 10 pkt) w zakresie skali GHS/QoL oraz skal dotyczących bólu, funkcjonowania fizycznego i zmęczenia była większa w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wyboem badacza) w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, na podstawie badania EMPOWER-Cervical 1, wykazała:

- w grupach cemiplimabu i chemioterapii obserwowano zbliżone częstości występowania: zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=0,71 [95%CI: 0,42; 1,23], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na), ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,15 [95%CI: 0,80; 1,64], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,10], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (OR=1,05 [95%CI: 0,72; 1,55], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na). Stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnie statystycznie mniejszą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie** (OR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,99], p=0,04; RD=-0,08 [95%CI: -0,16; -0,00], p=0,04; NNH_{18,2 mies.}=na);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 były porównywalne w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=1,74 [95%CI: 0,90; 3,36], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,81 [95%CI: 0,85; 3,85], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii (OR=2,44 [95%CI: 0,47; 12,68], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);
- stosowanie cemiplimabu było związane z **istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie** (OR=0,30 [95%CI: 0,21; 0,43], p<0,00001; RD=-0,25 [95%CI: -0,32; -0,18], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz **zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem łącznie** (OR=0,25 [95%CI: 0,17; 0,38], p<0,00001; RD=-0,26 [95%CI: -0,33; -0,19], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);
- w grupach cemiplimabu i chemioterapii obserwowano zbliżone częstości występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,71 [95%CI: 0,42; 1,22], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem (OR=0,63 [95%CI: 0,35; 1,16], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,01], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 były porównywalne w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=1,68 [95%CI: 0,76; 3,74], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,47 [95%CI: 0,59; 3,65], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii (OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,02], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie cemiplimabu **istotnie statystycznie częściej niż w grupie chemioterapii obserwowano: ból stawów, niedoczynność tarczycy i ból kończyny** (odpowiednio: OR=4,06 [95%CI: 1,83; 9,00], p=0,0005; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p=0,0005; NNH_{18,2 mies.}=13 [95%CI: 8; 27]; OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p<0,0001; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=2,58 [95%CI: 1,06; 6,27], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,004; 0,07], p=0,03; NNH_{18,2 mies.}=27 [95%CI: 14; 270]);
- stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych:**
 - anemii (OR=0,42 [95%CI: 0,29; 0,59], p<0,00001; RD=-0,19 [95%CI: -0,27; -0,12], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);

- nudności (OR=0,45 [95%CI: 0,31; 0,65], $p<0,0001$; RD=-0,15 [95%CI: -0,22; -0,08], $p<0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- wymiotów (OR=0,62 [95%CI: 0,41; 0,94], $p=0,02$; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,01], $p=0,02$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- gorączki (OR=0,50 [95%CI: 0,32; 0,78], $p=0,002$; RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], $p=0,002$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- neutropenii (OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,27], $p<0,00001$; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,09], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- hiperglikemii (OR=0,23 [95%CI: 0,08; 0,70], $p=0,01$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], $p=0,005$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zmniejszonej liczby neutrofilii (OR=0,07 [95%CI: 0,02; 0,29], $p=0,0003$; RD=-0,08 [95%CI: -0,12; -0,05], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- trombocytopenii (OR=0,11 [95%CI: 0,03; 0,50], $p=0,004$; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], $p=0,0006$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością występowania **anemii** (OR=0,37 [95%CI: 0,24; 0,57], $p<0,00001$; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na), **neutropenii** (OR=0,10 [95%CI: 0,03; 0,34], $p=0,0002$; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,04], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na), **zmniejszonej liczby neutrofilii** (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,60], $p=0,01$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], $p=0,002$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz **trombocytopenii** (OR=0,10 [95%CI: 0,01; 0,83], $p=0,03$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], $p=0,01$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zdarzenia niepożądane związane z odpornością łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii (OR=26,75 [95%CI: 6,43; 111,24], $p<0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,19], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=6 [95%CI: 5; 9]). W grupie cemiplimabu obserwowano także istotnie statystycznie większe częstości występowania **niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy** (odpowiednio: OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], $p=0,01$; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], $p<0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=18,93 [95%CI: 1,10; 326,83], $p=0,04$; RD=0,03 [0,01; 0,05], $p=0,004$; NNH_{18,2 mies.}=33 [95%CI: 19; 103]). Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z odpornością (immunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie płuc, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, wysypka) występowały z porównywalnymi częstościami w obu grupach;
- stosowanie cemiplimabu było związane z istotnie statystycznie większą niż w grupie chemioterapii częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością stopnia ≥ 3 łącznie (OR=8,11 [95%CI: 1,85; 35,61], $p=0,006$; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,0008$; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 13; 51]). Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością stopnia ≥ 3 były zbliżone w obu grupach;
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie cemiplimabu z istotnie statystycznie większymi częstościami niż w grupie chemioterapii występowały **niedoczynność tarczycy i bóle stawów** (OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], $p=0,01$; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], $p<0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=5,75 [95%CI: 1,67; 19,83], $p=0,006$; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,002$; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 13; 56]);
- stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

- nudności (OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,38], $p<0,00001$; RD=-0,21 [95%CI: -0,27; -0,14], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- anemii (OR=0,14 [95%CI: 0,08; 0,23], $p<0,00001$; RD=-0,29 [95%CI: -0,35; -0,23], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- wymiotów (OR=0,27 [95%CI: 0,15; 0,48], $p<0,00001$; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,07], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- gorączki (OR=0,25 [95%CI: 0,11; 0,55], $p=0,0006$; RD=-0,07 [95%CI: -0,11; -0,03], $p=0,0002$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zapalenia jamy ustnej (OR=0,33 [95%CI: 0,15; 0,76], $p=0,009$; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], $p=0,007$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- neutropenii (OR=0,12 [95%CI: 0,05; 0,28], $p<0,00001$; RD=-0,13 [95%CI: -0,17; -0,08], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zaparcie (OR=0,20 [95%CI: 0,07; 0,52], $p=0,001$; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], $p=0,0003$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- trombocytopenii (OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,43], $p=0,006$; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], $p=0,0002$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością występowania anemii, neutropenii i trombocytopenii (odpowiednio: OR=0,14 [95%CI: 0,07; 0,27], $p<0,00001$; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na; OR=0,11 [95%CI: 0,03; 0,36], $p=0,0003$; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,04], $p<0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=0,05 [95%CI: 0,00; 0,85], $p=0,04$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], $p=0,004$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- w grupie cemiplimabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie chemioterapii częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania łącznie (reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 2 , reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia ≥ 2 , zdarzenia stopnia ≥ 3 o podłożu immunologicznym), w tym zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 łącznie (odpowiednio: OR=75,21 [95%CI: 4,59; 1232,87], $p=0,002$; RD=0,11 [95%CI: 0,08; 0,15], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=8 [95%CI: 6; 12] oraz OR=63,13 [95%CI: 3,84; 1038,23], $p=0,004$; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,13], $p<0,00001$; NNH=10 [95%CI: 7; 15]);
- ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 występowały z istotnie statystycznie większymi częstościami w grupie cemiplimabu (odpowiednio: OR=29,40 [95%CI: 1,75; 495,25], $p=0,02$; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,0002$; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 14; 45] oraz OR=29,40 [95%CI: 1,75; 495,25], $p=0,02$; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,0002$; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 14; 45]);
- stosowanie cemiplimabu było związane z istotnie statystycznie większymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia (odpowiednio: OR=25,17 [95%CI: 1,48; 427,17], $p=0,03$; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], $p=0,0007$; NNH_{18,2 mies.}=25 [95%CI: 15; 58] oraz OR=25,17 [95%CI: 1,48; 427,17], $p=0,03$; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], $p=0,0007$; NNH_{18,2 mies.}=25 [95%CI: 15; 58]).

Opracowania wtórne

Do przeglądu włączono 2 opracowania wtórne (Maiorano 2022 i Wang 2024), w których zostały przedstawione wyniki badania bezpośrednio porównującego stosowanie cemiplimabu z chemioterapią w analizowanej populacji chorych (EMPOWER-Cervical 1). Wyniki te były spójne z prezentowanymi w niniejszej analizie.

Ocena efektywności praktycznej

Wyniki badania MITO 44 potwierdziły korzyści ze stosowania cemiplimabu w populacji chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech. Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu wypadły korzystnie w porównaniu z danymi eksperymentalnymi z badania EMPOWER-Cervical 1.

Wnioski

Stosowanie cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 34% oraz zgonu lub progresji choroby o 25% w porównaniu do stosowania chemioterapii. Zbliżone wyniki w zakresie przeżycia całkowitego obserwowano w subpopulacjach chorych w zależności od typu histologicznego ani stanu ekspresji PD-L1 (istotna statystycznie redukcja ryzyka zgonu w zakresie 31-49%). Stosowanie cemiplimabu związane jest także z istotnie statystycznie większą częstością wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz z istotną statystycznie poprawą jakości życia chorych.

Profil bezpieczeństwa cemiplimabu jest akceptowalny z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie.

Obserwowane w badaniu EMPOWER-Cervical 1 skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w analizowanej populacji chorych zostały potwierdzone w badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech.

Dostęp do terapii cemiplimabem wpłynie na wydłużenie przeżycia i poprawę jego jakości u chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, których możliwości leczenia w Polsce są ograniczone jedynie do chemioterapii. Wprowadzenie finansowania cemiplimabu w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy zapewni dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności.

Słowa kluczowe

cemiplimab, rak szyjki macicy, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy 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.

Jako komparator dla cemiplimabu przyjęto koszyk terapii (chemioterapię zgodnie z wyborem badacza)². Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Libtayo).

² w warunkach polskich: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych; w badaniu klinicznym dla cemiplimabu - chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Libtayo). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorosłe pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny
Interwencja (I)	Cemiplimab w monoterapii 350 mg co 3 tygodnie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo)
Komparatory (C)	Koszyk terapii*
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival, PFS</i>) - czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate; ORR</i>) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; • czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • jakość życia oceniana przy pomocy <i>European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30</i>. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 2, reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia ≥ 2, zdarzenia stopnia ≥ 3 o podłożu immunologicznym); • zdarzenia niepożądane związane z odpornością; • poszczególne zdarzenia niepożądane; • poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

* w warunkach polskich: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych; w badaniu klinicznym dla cemiplimabu - chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina.

2.1 Dane epidemiologiczne

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 oraz 662 301 nowych przypadków i 348 874 zgonów odnotowanych w 2022 roku (Singh 2023, GLOBOCAN 2022). Na świecie śmiertelność raka szyjki macicy jest znacząco niższa niż zapadalność ze stosunkiem śmiertelności do zapadalności wynoszącym 53% (GLOBOCAN 2022). Większość przypadków to gruczolakorak poprzedzony rakiem płaskonabłonkowym (AWA Keytruda 2024).

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, AWA Keytruda 2024).

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, AWA Keytruda 2024).

Tab. 2. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2023, ICO 2023pl i GLOBOCAN 2020 (AWA Keytruda 2024).

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 rozwinię się dany rodzaj nowotworu przed 75 r.ż., w sytuacji gdyby zaobserwowano u nich wystąpienie raka w okresie pozbawionym przyczyn konkurencyjnych.

Kobiety w wieku poniżej 20 r.ż. rzadko chorują na ten nowotwór, ale zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem. Na raka szyjki macicy chorują najczęściej kobiety w wieku średnim (45-65 lat), stanowiąc ponad 50% kobiet chorujących na ten nowotwór (Onkonet 2021).

W 2021 roku w Polsce raportowano 2 160 zachorowań na raka szyjki macicy (współczynnik surowy 11,01) oraz 1 361 zgonów z powodu tej choroby (współczynnik surowy 6,93) (KRN raporty).

W województwie wielkopolskim w 2010 roku zarejestrowano 223 przypadki raka szyjki macicy. Chore w stopniu FIGO IA stanowiły 13%, w stopniu FIGO IB-IIA - 22%, w FIGO IIB-IVA - 52% a w IVB 13% (PTG 2015).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Aktualnie w Polsce w ramach chemioterapii w leczeniu raka szyjki macicy (C53) refundowane są:

- bewacyzumab;
- bleomycyna;
- karboplatyna;
- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- dakarbazyna;
- doksorubicyna;
- etopozyd;
- fluorouracyl;
- ifosfamid;
- irynotekan;
- paklitaksel;
- topotekan;
- winkrystyna;
- winorelbina.

Kryteria włączenia do terapii bewacyzumabem obejmują:

- przetrwały, nawrotowy lub pierwotnie przerzutowy (stadium IVB) rak szyjki macicy u pacjentek niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii,
- niestosowanie wcześniejszej chemioterapii w stadium nawrotu, rozsiewu lub przetrwałego nowotworu z wyjątkiem chemioterapii cisplatyną stosowanej w skojarzeniu z radioterapią podczas leczenia radykalnego,
- czas od zastosowania chemioradioterapii nie krótszy niż 6 tygodni. Czas od zastosowania radioterapii nie krótszy niż 3 tygodnie,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO (Obwieszczenie MZ).

W ramach programu lekowego w leczeniu raka szyjki macicy refundowany jest pembrolizumab - program lekowy Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53) (B.159).

Kryteria włączenia do terapii pembrolizumabem obejmują m.in.:

- rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo - płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego;
- przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy u pacjentek niepoddanych wcześniej chemioterapii ogólnoustrojowej (za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące) i niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii;
- potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (*combined positive score*) ≥ 1 , oznaczona zwalidowanym testem;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- wiek powyżej 18 roku życia;
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG (Obwieszczenie MZ).

Refundowane w leczeniu raka szyjki macicy technologie medyczne dostępne w chemioterapii oraz w programach lekowych przedstawiono szczegółowo w rozdz. 13.10.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie cemiplimabu z koszykiem terapii (wyborem badacza). Włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorosłe pacjentki z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny

Interwencja:

- cemiplimab w monoterapii 350 mg co 3 tygodnie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo);

Komparatory:

- koszyk terapii³

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- jakość życia oceniana przy pomocy *European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30).

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;

³ w warunkach polskich: topotekan, irynotekan, ponownie platyna z paklitakselem, paklitaksel, winorelbina, gemcytabina i udział w badaniach klinicznych; w badaniu klinicznym dla cemiplimabu - chemioterapia zgodnie z wyborem badacza: pemetreksed, gemcytabina, topotekan, irynotekan, winorelbina.

- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 2 , reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia ≥ 2 , zdarzenia stopnia ≥ 3 o podłożu immunologicznym);
- zdarzenia niepożądane związane z odpornością;
- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Rodzaje badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie cemiplimabu w analizowanej populacji chorych. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

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

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,

- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników;
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 19 kwietnia 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.L., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Zastosowane strategie wyszukiwania ograniczały się jedynie do uwzględnienia nazwy choroby i analizowanej substancji czynnej. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących obecności i rodzaju komparatora, punktów końcowych oraz języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w monoterapii w porównaniu z koszykiem terapii (chemioterapią zgodnie z wyborem badacza), oraz badań oceniających efektywność praktyczną cemiplimabu w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy. Strategie wyszukiwania badań dla cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy przedstawiono w aneksie 13.1.

3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.L., W.W.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla cemiplimabu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 19 kwietnia 2024 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 19 kwietnia 2024 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 19 kwietnia 2024 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 kwietnia 2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dnia 24 kwietnia 2024 r. 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*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (D.L., W.W.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), patrz aneks 13.1.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 13.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (D.L.) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (W.W.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W niektórych badaniach włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci ryzyka względnego (ang. *risk ratio*, RR). Część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH w indeksie dolnym podano horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*). Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności [95%CI].

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w porównaniu z chemioterapią (wyborem badacza), przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 19 kwietnia 2024 r.

Strategie wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2 i aneksie 13.1.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 8 publikacji, spośród których 6 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 13.8). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Ostatecznie do przeglądu włączono **2 opracowania wtórne - Maiorano 2022 i Wang 2024**.

Diagram wg QUOROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wykluczonych opracowań wtórnych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 13.6 i 13.8.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych do przeglądu opracowań wtórnych.

Tab. 3. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Maiorano 2022	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy	Chore z przerzutowym /nawracającym rakiem szyjki macicy	Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, w tym cemiplimab	Badania kliniczne fazy I-IV opublikowane w języku angielskim	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie; kontrola choroby; przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite; zdarzenia niepożądane.
Wang 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1 w leczeniu chorych z zaawansowanym, przerzutowym lub nawracającym rakiem szyjki macicy (metaanaliza)	Dorośle chore z zaawansowanym, przerzutowym lub nawracającym rakiem szyjki macicy	Inhibitory PD-1, w tym cemiplimab	Bd	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie; 1-roczone przeżycie całkowite; 1-roczone przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite; przeżycie wolne od progresji choroby; zdarzenia niepożądane.

Tab. 4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Maiorano 2022	PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trialsz datą odcięcia 31 marca 2022 r.	Podane słowa kluczowe/tak/tak	17 badań, w tym badanie EMPOWER-Cervical 1	CEMI vs CHEM (na podstawie EMPOWER-Cervical 1): <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby: 2,8 mies. vs 2,9 mies.; 	Zgodnie z wnioskami autorów immunoterapia stanowi atrakcyjną strategię leczenia dla chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy. Podgrupa chorych odniosła

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisanie etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite: 12 mies. vs 8,5 mies.; • ogólna odpowiedź na leczenie: 16,4% vs 6,3%; • zdarzenia niepożądane stopnia ≥3: 45% vs 53,4%. 	<p>korzyści ze stosowania inhibitorów punktu kontrolnego w postaci długotrwałych odpowiedzi, nawet w przypadku leczenia chemioterapią. Co więcej, połączenie chemioterapii i immunoterapii wydaje się być skuteczną metodą leczenia pierwszego rzutu o akceptowalnej toksyczności. Dłuższe obserwacje mogą potwierdzić te wyniki. Konieczne są dalsze badania w celu odpowiedniego doboru pacjentów i zastosowania dostosowanego do ich potrzeb podejścia. Nie przedstawiono wniosków szczegółowych dla cemiplimabu.</p>
Wang 2024	PubMed, EMBASE, and the Cochrane Collaboration Library z datą odcięcia do września 2023 r.	Podane słowa kluczowe/tak/tak	19 badań, w tym badanie EMPOWER-Cervical 1	<p><u>CEMI vs CHEM (na podstawie EMPOWER-Cervical 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna odpowiedź na leczenie: 16,45% [95%CI: 12,28; 20,61]; • zdarzenia niepożądane stopnia ≥3: RR=0,98 [95%CI: 0,87; 1,11], p=ns. 	<p>Inhibitory PD-1 wykazują wyjątkową skuteczność w leczeniu chorych z zaawansowanym, przerzutowym lub nawracającym rakiem szyjki macicy. Stosowanie inhibitora PD-1 w monoterapii lub inhibitorów PD-1 w skojarzeniu z chemioterapią nie prowadziło do zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z samą chemioterapią, co wskazuje na bezpieczeństwo leczenia. Nie przedstawiono wniosków szczegółowych dla cemiplimabu.</p>

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniono między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

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.

Szczegółową ocenę poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Maiorano 2022	Wang 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Brak danych	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Brak danych	Brak danych
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Maiorano 2022	Wang 2024
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Nie	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono syntezy ilościowej	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak
Ogólna ocena	Krytycznie niska	Niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wybozem badacza) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 1).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu, odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - **badanie EMPOWER-Cervical 1** (Tewari 2022). W badaniu tym oceniano bezpośrednio stosowanie cemiplimabu w porównaniu do stosowania chemioterapii (wyboru badacza).

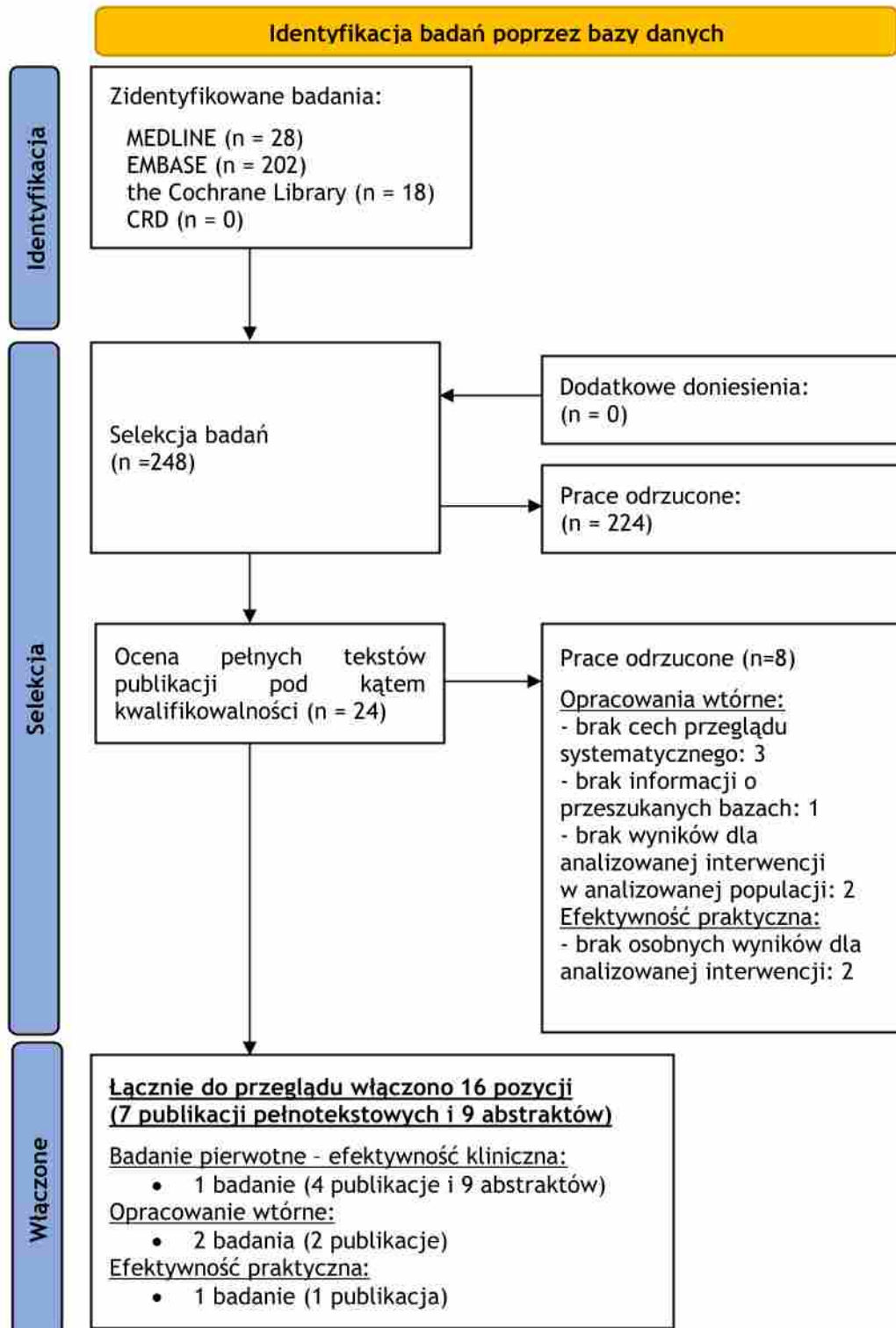
W ramach oceny efektywności praktycznej włączono badanie **MITO 44** (Tuninetti 2024).

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 13.6.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 13.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Badanie EMPOWER-Cervical 1 było międzynarodowym, wielośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w populacji chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

W badaniu wzięło udział z 97 ośrodków, w tym 5 ośrodków w Polsce. Do badania włączono chore w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym, przetrwałym i/lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (dopuszczalne histologie: rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak i rak gruczolakowaty), z brakiem opcji wyleczenia (chirurgia lub radioterapia z chemioterapią lub bez), po progresji lub nawrocie choroby w ciągu 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii zawierającej platynę stosowanej w leczeniu nawrotu lub przerzutów. Chore musiały być wcześniej leczone 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).

Chore zostały randomizowane (1:1) do grup otrzymujących cemiplimab lub chemioterapię (wybór badacza). Cemiplimab podawano dożylnie w dawce 350 mg co 21 dni przez okres do 96 tygodni, z możliwością powtórnego leczenia u chorych, które ukończyły 16 cykli leczenia, a następnie w okresie obserwacji po leczeniu wystąpiła progresja choroby. Chore otrzymujące cemiplimab, u których uzyskano niekonwencjonalną odpowiedź zgodną z pseudoprogresją, mogły być leczone po wystąpieniu progresji, pod warunkiem, że punktacja stanu sprawności ECOG nie wzrosła, nie nastąpiła szybka progresja choroby i nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane uzasadniające przerwanie stosowania cemiplimabu. Terapia kontrolna (chemioterapia; wybór badacza) została ustalona przed randomizacją, na podstawie opcji określonych w protokole, odzwierciedlających dostępność leków w różnych regionach świata. Terapia antyfolanowa składała się z **pemetreksedu** (500 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała podawanego dożylnie co 21 dni) z witaminą B12 i kwasem foliowym podawanym w razie potrzeby. Inhibitory topoizomerazy I obejmowały **topotekan** (1 mg na metr kwadratowy podawany dożylnie codziennie przez 5 dni) lub **irynotekan** (100 mg na metr kwadratowy podawany dożylnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie). Dostępne były także analog nukleozydowy **gemcytabina** (1000 mg na metr kwadratowy podawany dożylnie w dniach 1 i 8 co 21 dni) i alkaloid barwinka **winorelbina** (30 mg na metr kwadratowy podawany dożylnie w dniach 1 i 8 co 21 dni). Terapię kontrolną przerwano w momencie wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, przy czym zasady zatrzymania leczenia w przypadku zdarzeń niepożądanych określono w protokole i nie zezwalano na zmianę leczenia.

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).

Szczegółową charakterystykę badania EMPOWER-Cervical 1 włączonego do analizy zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 6. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
EMPOWER-Cervical 1	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	97 ośrodków, w tym 5 ośrodków w Polsce	608	Mediana okresu obserwacji: 18,2 mies. [zakres: 6,0; 38,2]	Chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	<ul style="list-style-type: none"> • CEM 350 mg co 3 tygodnie, N=304, • wybór badacza, N=304.

Tab. 7. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
EMPOWER-Cervical 1	Tak	Opisane	Regeneron Pharmaceuticals i Sanofi	Tak*	<i>Superiority</i> **	Tak

* skuteczność oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*), natomiast bezpieczeństwo - w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; ** domyślnie przyjęto hipotezę *superiority*.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane. Ocenę jakości włączonego do niniejszej analizy badania wg skali Jadad przedstawiono w Tab. 8. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 9.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniono opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badanie EMPOWER-Cervical 1 oceniono na 3 pkt. w skali Jadad. Obniżona ocena wynika z otwartego charakteru badania (brak zaślepienia).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania EMPOWER-Cervical 1 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie zdecydowanej większości domen. 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, jednak biorąc pod uwagę fakt oceny m.in. przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy), wydaje się że ryzyko błędu systematycznego w zakresie tej domeny nie jest wysokie.

Tab. 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne 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.

Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

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 (pierwszorzędowy 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.

Badanie	EMPOWER-Cervical 1	Komentarz (EMPOWER-Cervical 1)
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do randomizowanego badania włączonego do analizy.

Tab. 10. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia***
EMPOWER-Cervical 1	<ul style="list-style-type: none"> • nawrotowy, przetrwały i/lub przerzutowy rak szyjki macicy, z brakiem opcji wyleczenia (chirurgia lub radioterapia z chemioterapią lub bez); • dopuszczalne histologie: rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak i rak gruczolakowaty; brak kwalifikacji mięsaków i nowotworów neuroendokrynych (na potrzeby badania rak gruczolakowaty był klasyfikowany jako gruczolakorak); • progresja lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii zawierającej platynę stosowanej w leczeniu nawrotu lub przerzutów; • choroba mierzalna zgodnie z definicją RECIST 1.1;** • stan sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • prawidłowe funkcje wątroby, nerek i szpiku kostnego (szczegóły w protokole z badania); • przewidywana długość życia > 12 tygodni; • wcześniejsza terapia bewacyzumabem i paklitakselem (lub odmowa leczenia, uznanie leczenia za nieodpowiednie lub, w przypadku bewacyzumabu, brak dostępności do leku; przed włączeniem do badania konieczne było przerwanie leczenia bewacyzumabem z powodu progresji lub zdarzeń niepożądanych). 	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie osłabienie jamy ustnej i gardła lub układu oddechowego; • trwające lub niedawne (w ciągu 5 lat) objawy choroby autoimmunologicznej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, lub stosowanie glikokortykoidów w ramach leczenia immunosupresyjnego (>10 mg prednizonu na dobę lub dawka równoważna) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; • aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub prątkowe, które uznano za wymagające leczenia; • typ histologiczny raka: mięsak lub nowotwór neuroendokryny; • wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1; • leczenie innymi ogólnoustrojowymi lekami immunomodulującymi w ciągu 4 tygodni przed datą włączenia do badania.

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

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

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

4.2.4 Charakterystyka populacji

Mediana wieku chorych włączonych do badania EMPOWER-Cervical 1 wynosiła 51 lat (zakres: 22-81) w grupie cemiplimabu i 50 lat (zakres: 24-87) w grupie chemioterapii. Zdecydowana większość stanowiły przedstawicielki rasy białej (63%), podczas gdy przedstawicielki rasy azjatyckiej stanowiły ok. 29%.

47% chorych była w stanie sprawności ECOG 0, natomiast 53% - w stanie sprawności ECOG 1. U 78% typ histologiczny raka szyjki macicy zakwalifikowano jako płaskonabłonkowy, natomiast u pozostałych (22%) - jako gruczolakorak lub rak gruczolakowaty.

Zdecydowana większość chorych biorących udział w badaniu miała chorobę przerzutową (94%). 57% chorych było leczonych wcześniej 1 linią leczenia z powodu choroby przerzutowej lub nawracającej, natomiast 43% - więcej niż 1 linią. 92% chorych stosowało wcześniej paklitaksel. Bewacyzumab stosowało wcześniej 49% chorych.

Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania EMPOWER-Cervical 1 była zbliżona pomiędzy grupami (patrz poniższa tabela).

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji w badaniu klinicznym włączonym do niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Charakterystyka pacjentów w badaniu EMPOWER-Cervical 1.

	Cemiplimab, N=304	Chemioterapia, N=304
Wiek		
Mediana (zakres), lata	51 (22-81)	50 (24-87)
<65 lat, n (%)	269 (88,5)	264 (86,8)
Rasa lub grupa etniczna,* n (%)		
Biała	193 (63,5)	192 (63,2)
Czarna	9 (3,0)	12 (3,9)
Azjatycka	88 (28,9)	88 (28,9)
Rdzenny Indianin amerykański lub mieszkaniec Alaski	2 (0,7)	1 (0,3)
Inna	8 (2,6)	4 (1,3)
Nieznana	1 (0,3)	1 (0,3)
Nie raportowana	3 (1,0)	6 (2,0)
Hiszpan lub Latynos, n (%)		
Tak	251 (82,6)	250 (82,2)
Nie	47 (15,5)	44 (14,5)
Nie raportowane	6 (2,0)	10 (3,3)
Region rejestracji, n (%)		
Ameryka Północna	30 (10,5)	34 (11,2)
Azja	83 (27,3)	83 (27,3)
Reszta Świata	189 (62,2)	187 (61,5)
Stan sprawności ECOG,*† n (%)		
0	142 (46,7)	141 (46,4)
1	162 (53,3)	163 (53,6)

	Cemiplimab, N=304	Chemioterapia, N=304
Typ histologiczny, *‡ n (%)		
Rak płaskonabłonkowy	240 (78,9)	233 (76,6)
Gruzołakorak lub rak gruczołakowaty	64 (21,1)	71 (23,4)
Zasięg choroby, n (%)		
Przerzutowy	284 (93,4)	290 (95,4)
Nawrotowy lub przetrwały	20 (6,6)	14 (4,6)
Poprzednie linie leczenia choroby nawrotowej lub przerzutowej, n (%)		
1	177 (58,2)	169 (55,6)
>1	124 (40,8)	135 (44,4)
Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu,§ n (%)		
Tak	149 (49,0)	147 (48,4)
Nie	155 (51,0)	157 (51,6)
Wcześniejsze stosowanie paklitakselu,§ n (%)		
Tak	273 (89,8)	287 (94,4)
Nie	31 (10,2)	17 (5,6)

* Informacje pochodzą z elektronicznego systemu gromadzenia danych.

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

‡ W momencie randomizacji stwierdzono rozbieżności między elektronicznym systemem przechwytywania danych a interaktywnym systemem odpowiedzi internetowej w zakresie rozkładu typów histologicznych. Według elektronicznego systemu przechwytywania danych 77,8% pacjentów miało raka płaskonabłonkowego, a 22,2% miało gruczołakoraka lub raka gruczołakomórkowego. Według interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych 78,5% pacjentów miało raka płaskonabłonkowego, a 21,5% miało gruczołakoraka lub raka gruczołakomórkowego.

§ Informacje pochodzą z interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych w badaniu EMPOWER-Cervical 1 włączonym do analizy.

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

* zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Odsetek chorych przerywających leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1 był istotnie statystycznie mniejszy w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii (OR=0,10 [95%CI: 0,04; 0,24], $p<0,00001$; RD=-0,15 [95%CI: -0,19; -0,10], $p<0,00001$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}}=6$ [95%CI: 5; 9]). Przyczyny przerywania leczenia w obu grupach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1.

Terapia	ITT, N	Brak zastosowania leczenia, n (%)	Zastosowanie leczenia, n (%)	Kontynuacja stosowania leczenia lub zakończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia**					
						Progresja choroby, n (%)	Zgon, n (%)	ZN, n (%)	Wykluczony z badania, ^ n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Inne, n (%)
CEMI	304	5 (2)	300 (99)*	51 (17)	249 (83)	199 (80)	14 (6)	25 (10)	8 (3)	3 (1)	0 (0)
CHEM	304	13 (4)	290 (95)*	7 (2)	284 (98)	229 (81)	17 (6)	15 (5)	12 (4)	10 (4)	1 (<1)

CEMI - cemiplimab; CHEM - chemioterapia; ZN - zdarzenia niepożądane;

* Jedna pacjentka została losowo przydzielona do grupy chemioterapii, ale otrzymała jedną dawkę cemiplimabu, a następnie przerwała leczenie; pacjentkę włączono do grupy cemiplimabu w celu analizy bezpieczeństwa.

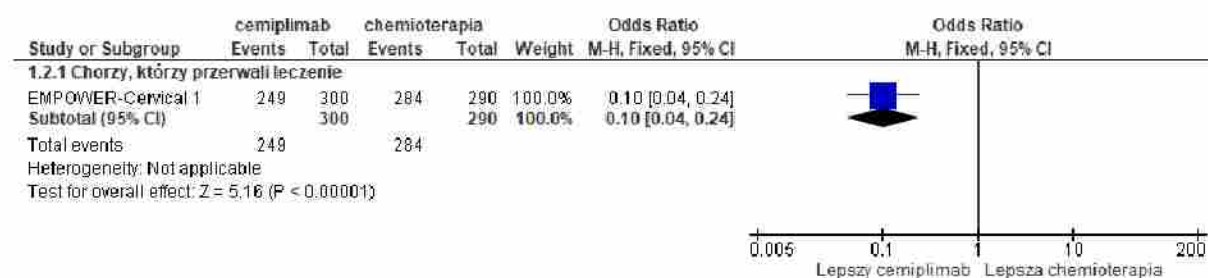
** przedstawiono jedynie główny powód przerwania leczenia, zdaniem badacza prowadzącego. Przerwanie leczenia może nastąpić z więcej niż jednego powodu u tego samego pacjenta (np. zdarzenie niepożądane i postęp choroby).

^ w tym przez badacza.

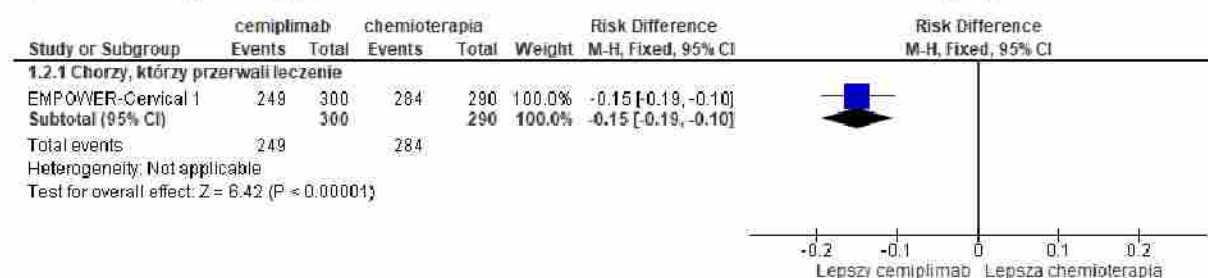
Tab. 14. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	249 (83) / 284 (98)	300 / 290	0,10 [0,04; 0,24]	<0,00001	-0,15 [-0,19; -0,10]	<0,00001	6 [5; 9]

Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (OR).



Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia randomizowanych badań klinicznych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu dorosłych chorych z rakiem szyjki macicy przeszukano listę badań klinicznych, uzyskaną wyniku przeszukiwania rejestrów *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu*.

Podczas przeszukiwania w obydwu bazach korzystano ze słów kluczowych „cemiplimab” i „cervical cancer”. W bazie *ClinicalTrials* otrzymano 29 wyników, a w bazie *ClinicalTrialsRegister* - 2 wyniki. W poniższych tabelach zestawiono wyniki dotyczące badań dla cemiplimabu w leczeniu dorosłych chorych z rakiem szyjki macicy.

Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na *ClinicalTrials.gov* - data ostatniego przeszukania: 24.04.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT03257267	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma	Dostępne wyniki; Włączone do analizy (EMPOWER-Cervical 1)

Tab. 16. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania:
24.04.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2017-000350-19	An open-label, randomized, phase 3 clinical trial of REGN2810 versus therapy of investigator's choice chemotherapy in recurrent or metastatic platinum-refractory cervical carcinoma	Brak wyników; Włączone do analizy (EMPOWER-Cervical 1)

5 Ocena skuteczności

Skuteczność cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wybozem badacza) oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (badanie EMPOWER-Cervical 1) przeprowadzonego w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) - czas od randomizacji do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR) - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny*;
- jakość życia oceniana przy pomocy *European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30).

Skuteczność stosowania cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Cervical 1 oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*). W poniższych tabelach przedstawiono wyniki skuteczności raportowane w badaniu EMPOWER-Cervical 1.

W ramach niniejszego przeglądu nie przedstawiono wyników w subpopulacjach chorych w zależności od obecności przerzutów w wątrobie (abstrakt Baramidze 2022).

Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Przeżycie całkowite (OS) - populacja całkowita - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.						
Mediana okresu obserwacji 18,2 mies.						
Populacja całkowita	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
Mediana okresu obserwacji 30,2 mies. [^]						
Populacja całkowita	bd	11,7 [bd]	bd	8,5 [bd]	0,66 [0,55; 0,79]	<0,00001
Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacje w zależności od typu histologicznego						
Mediana okresu obserwacji 18,2 mies.						

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
SCC	143/239 (59,8)	11,1 [9,2; 13,4]	161/238 (67,6)	8,8 [7,6; 9,8]	0,73 [0,58; 0,91]**	0,003
AC	41/65 (63,1)	13,3 [9,6; 17,6]	50/66 (75,8)	7,0 [5,1; 9,7]	0,56 [0,36; 0,85]**	<0,005
Mediana okresu obserwacji 30,2 mies. ^						
SCC	bd	10,9 [bd]	bd	8,8 [bd]	0,69 [0,56; 0,85]	0,00023
AC	bd	13,5 [bd]	bd	7,0 [bd]	0,55 [0,37; 0,81]	<0,05
Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacje w zależności od chemioterapii (wyboru badacza) przed randomizacją						
Mediana okresu obserwacji 18,2 mies.						
Pemetreksed	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
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
Przeżycie całkowite (OS) - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1						
Mediana okresu obserwacji 18,2 mies.						
Brak danych o ekspresji PD-L1	112/178 (62,9)	12,7 [9,6; 14,5]	123/176 (69,9)	8,7 [7,4; 9,7]	0,64 [0,49; 0,84]	<0,05
Ekspresja PD-L1	72/126 (57,1)	11,2 [8,0; 15,0]	88/128 (68,8)	8,2 [6,7; 10,8]	0,78 [0,57; 1,07]	ns
- ≥1%	41/82 (50,0)	13,9 [9,6; ne]	52/80 (65,0)	9,3 [7,0; 11,4]	0,70 [0,46; 1,05]	ns
- <1%	31/44 (70,5)	7,7 [4,3; 12,3]	36/48 (75,0)	6,7 [3,9; 9,5]	0,98 [0,59; 1,62]	ns
Mediana okresu obserwacji 30,2 mies., N=254^, ^^						
- ≥1%	bd/82	13,9 [bd]	bd/80	9,3 [bd]	0,70 [0,48; 1,01]	ns
- <1%	bd/44	8,2 [bd]	bd/48	6,7 [bd]	0,85 [0,53; 1,36]	ns
Mediana okresu obserwacji 30,2 mies., N=371^, ^^						
- ≥1%	bd/116	12,1 [bd]	bd/121	7,7 [bd]	0,61 [0,45; 0,83]	<0,05
- <1%	bd/66	10,8 [bd]	bd/68	7,0 [bd]	0,65 [0,43; 0,98]	<0,05
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - populacja całkowita#						

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Populacja całkowita	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
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacje w zależności od typu histologicznego#						
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
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1#						
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

SCC - rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*); AC - gruczolakorak lub rak gruczolakowaty (ang. *adenocarcinoma* or *adenosquamous carcinoma*);

^ na podstawie abstraktu Oaknin 2022;

^^ w abstrakcie Oaknin 2022 w analizie u 371 (61,0%) chorych próbki nowotworu można było ocenić pod kątem ekspresji PD-L1 w porównaniu z 254 (41,8%) chorych przedstawionych w publikacji Tewari 2022 - podano wyniki dla obu populacji PD-L1;

* stratyfikacja według regionu geograficznego (Ameryka Północna vs Azja vs reszta świata) i histologii (rak płaskonabłonkowy vs gruczolakorak lub rak gruczolakowaty) według interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej;

** stratyfikacja według regionu geograficznego (Ameryka Północna vs Azja vs reszta świata) według interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej;

mediana okresu obserwacji 18,2 mies.

Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - odpowiedź na leczenie.

	Cemiplimab, N=304	Chemioterapia, N=304
	n/N (%)	n/N (%)
Odpowiedź na leczenie - populacja całkowita#		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR)	50 (16)/304	19 (6)/304
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	10 (3)/304	3 (1)/304
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	40 (13)/304	16 (5)/304
Choroba stabilna (SD)	125 (41)/304	148 (49)/304
Progresja choroby (PD)	105 (35)/304	88 (29)/304
Brak możliwości oceny	24 (8)/304	49 (16)/304

	Cemiplimab, N=304	Chemioterapia, N=304
	n/N (%)	n/N (%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi, mies. [95%CI]	16,4 [12,4-ne]	6,9 [5,1; 7,7]
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, mies. (zakres)	2,7 (1,2; 11,4)	1,6 (1,2; 9,0)
Odpowiedź na leczenie - subpopulacja SCC#		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR)	42 (18)/239	16 (7)/238
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	7 (3)/239	2 (1)/238
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	35 (15)/239	14 (6)/238
Choroba stabilna (SD)	93 (39)/239	116 (49)/238
Progresja choroby (PD)	86 (36)/239	71 (30)/238
Brak możliwości oceny	18 (8)/239	35 (15)/238
Mediana czasu trwania odpowiedzi, mies. [95%CI]	16,4 [12,4-ne]	6,9 [4,2; 7,7]
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, mies. (zakres)	2,1 (1,2; 11,4)	1,6 (1,2; 9,0)
Odpowiedź na leczenie - subpopulacja AC#		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR)	8 (12)/65	3 (5)/66
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	3 (5)/65	1 (2)/66
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	5 (8)/65	2 (3)/66
Choroba stabilna (SD)	32 (49)/65	32 (48)/66
Progresja choroby (PD)	19 (29)/65	17 (26)/66
Brak możliwości oceny	6 (9)/65	14 (21)/66
Mediana czasu trwania odpowiedzi, mies. [95%CI]	7,7 [4,2-ne]	9,9 [5,6; 10,1]
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, mies. (zakres)	2,9 (1,3; 4,1)	1,5 (1,4; 5,3)
Ogólna odpowiedź na leczenie - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1#		
Brak danych o ekspresji PD-L1	30 (17)/187	9 (5)/176
Ekspresja PD-L1	20 (16)/126	10 (8)/128
- ≥1%	15 (18)/82	6 (8)/80
- <1%	5 (11)/44	4 (8)/48

SCC - rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*); AC - gruczolakorak lub rak gruczolakowaty (ang. *adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma*); # mediana okresu obserwacji 18,2 mies.

5.1 Przeżycie całkowite (OS)

Populacja całkowita

Mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) dla mediany okresu obserwacji 18,2 mies. wynosiła 12,0 mies. [95%CI: 10,3; 13,5] w grupie cemiplimabu oraz 8,5 mies. [95%CI: 7,5; 9,6] w grupie chemioterapii. Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31% (HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,84], p<0,001).

Dla mediany okresu obserwacji 30,2 mies. mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 11,7 mies. w grupie cemiplimabu oraz 8,5 mies. w grupie chemioterapii. Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 34% (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,79], p<0,00001) (Oaknin 2022).

Tab. 19. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita.

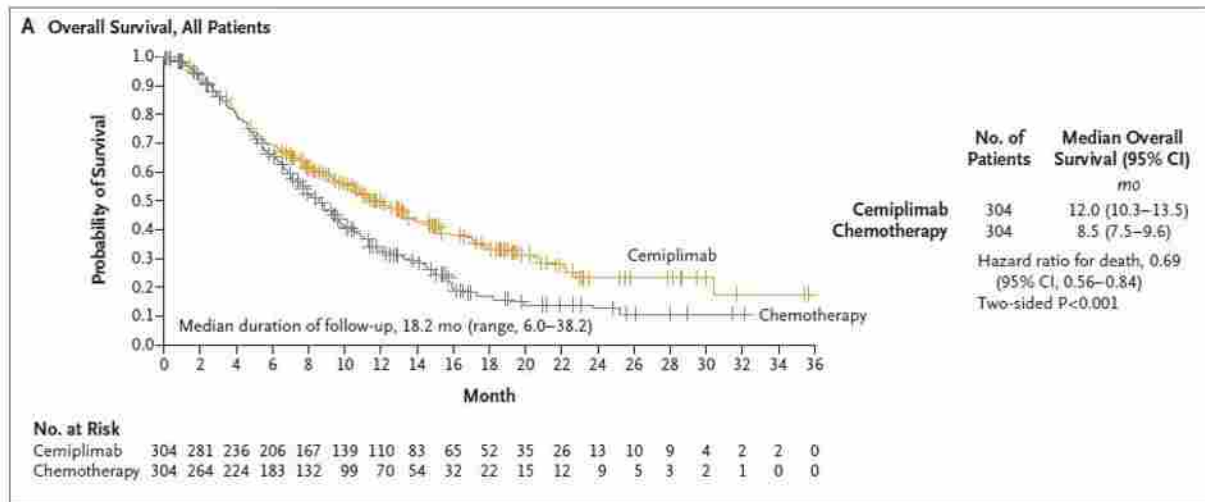
	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Populacja całkowita - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.	184/304 (60,5)	12,0 [10,3; 13,5]	211/304 (69,4)	8,5 [7,5; 9,6]	0,69 [0,56; 0,84]*	<0,001
Populacja całkowita - mediana okresu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

bd - brak danych;

* stratyfikacja według regionu geograficznego (Ameryka Północna vs Azja vs reszta świata) i histologii (rak płaskonabłonkowy vs gruczolakorak lub rak gruczolakowaty) według interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej;

** na podstawie abstraktu Oaknin 2022.

Ryc. 4. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita.



Subpopulacje w zależności od typu histologicznego

W populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym dla mediany okresu obserwacji 18,2 mies. mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii: 11,1 miesiąca [95%CI: 9,2; 13,4] vs 8,8 miesiąca [95%CI: 7,6; 9,8]. Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27% (HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,91], p=0,006).

W populacji chorych z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym dla mediany okresu obserwacji 18,2 mies. mediana przeżycia całkowitego wyniosła 13,3 miesiąca [95%CI; 9,6; 17,6] w grupie cemiplimabu oraz 7,0 miesiąca [95%CI; 5,1; 9,7] w grupie chemioterapii. Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 44% (HR=0,56 [95%CI: 0,36; 0,85], p<0,05).

Dla mediany okresu obserwacji 30,2 mies. mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym wynosiła 10,9 mies. w grupie cemiplimabu oraz 8,8 mies. w grupie chemioterapii. Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31% (HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,85], p=0,00023) (Oaknin 2022).

Dla mediany okresu obserwacji 30,2 mies. mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w populacji chorych z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym wynosiła 13,5 mies. w grupie cemiplimabu oraz 7,0 mies. w grupie chemioterapii. Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 45% (HR=0,55 [95%CI: 0,37; 0,81], p<0,05) (Oaknin 2022).

Tab. 20. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje w zależności od typu histologicznego.

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Typ histologiczny - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.						

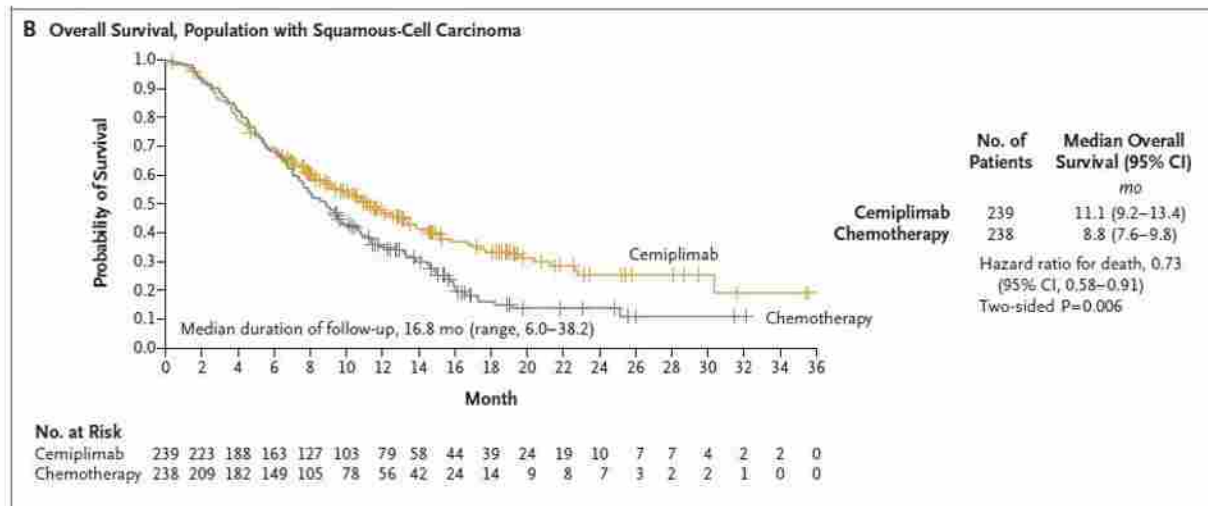
	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
SCC	143/239 (59,8)	11,1 [9,2; 13,4]	161/238 (67,6)	8,8 [7,6; 9,8]	0,73 [0,58; 0,91]*	0,003
AC	41/65 (63,1)	13,3 [9,6; 17,6]	50/66 (75,8)	7,0 [5,1; 9,7]	0,56 [0,36; 0,85]*	<0,005
Typ histologiczny - mediana okresu obserwacji 30,2 mies.**						
SCC	bd	10,9 [bd]	bd	8,8 [bd]	0,69 [0,56; 0,85]	0,00023
AC	bd	13,5 [bd]	bd	7,0 [bd]	0,55 [0,37; 0,81]	<0,05

SCC - rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*); AC - gruczolakorak lub rak gruczolakowaty (ang. *adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma*); bd - brak danych.

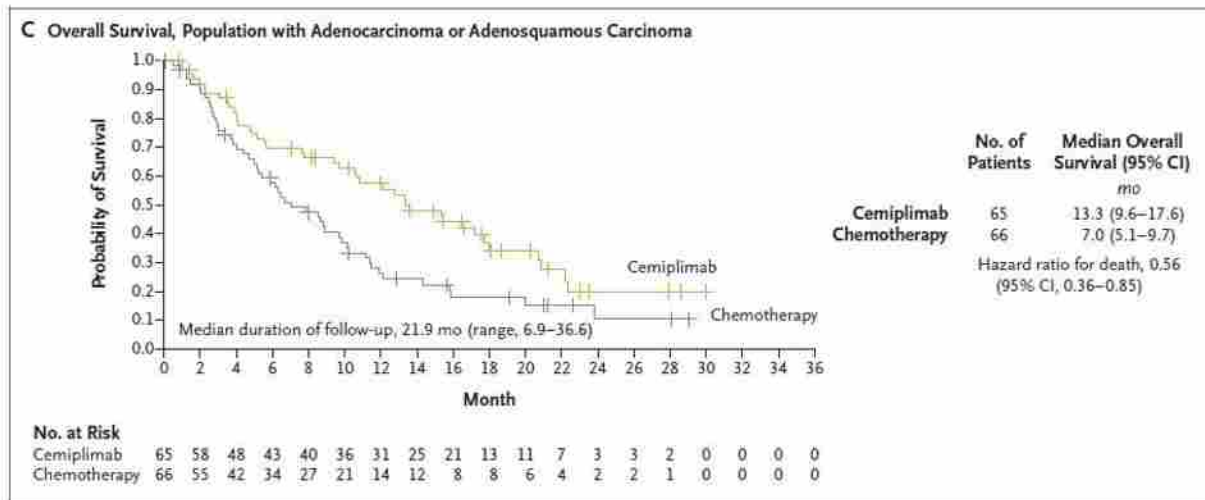
* stratyfikacja według regionu geograficznego (Ameryka Północna vs Azja vs reszta świata) według interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej;

** na podstawie abstraktu Oaknin 2022.

Ryc. 5. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z rakiem płaskonabłonkowym.



Ryc. 6. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym.



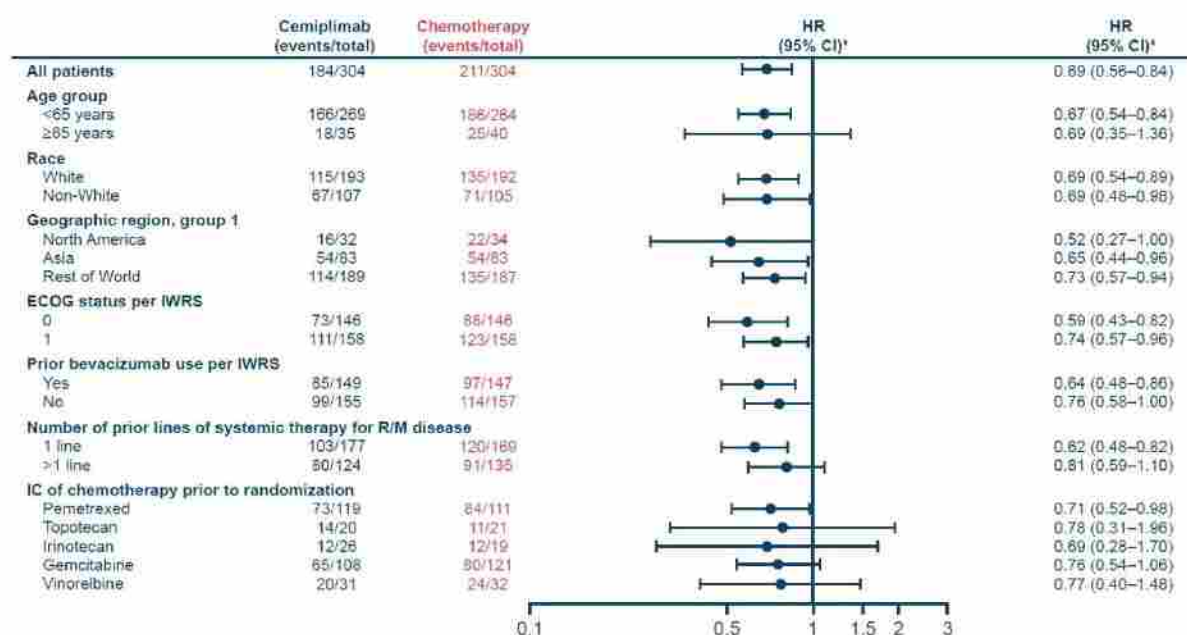
Subpopulacje w zależności od chemioterapii (wyboru badacza) przed randomizacją

Korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią zaobserwowano także w analizach podgrup zdefiniowanych na podstawie punktacji stanu sprawności ECOG i wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab. Analizy podgrup według wieku i poprzednich linii terapii systemowej były ograniczone małymi liczbami chorych i chociaż kierunkowo spójne, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (patrz poniższy rysunek).

Tab. 21. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych w zależności od chemioterapii (wyboru badacza) przed randomizacją.

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Chemioterapia (wybór badacza) przed randomizacją						
Pemetreksed	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
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

Ryc. 7. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych.



Subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1

Spośród 608 chorych randomizowanych, u 254 wyjściową próbkę guza można było ocenić pod kątem ekspresji PD-L1: 126 w grupie cemiplimabu i 128 w grupie chemioterapii. W tej subpopulacji chorych wyniki kliniczne były podobne do tych obserwowanych w populacji całkowitej. Wśród chorych z próbką wyjściową, którą można było ocenić, ekspresja PD-L1 wynosząca $\geq 1\%$ lub była częstsza wśród chorych z rakiem płaskonabłonkowym (70,7%, 147 z 208 pacjentów) niż wśród chorych z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym (32,6%, 15 z 46 pacjentów).

Wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ dla mediany okresu obserwacji 18,2 mies. mediana przeżycia całkowitego wyniosła 13,9 miesiąca [95%CI: 9,6; ne] w grupie cemiplimabu w porównaniu z 9,3 miesiąca [95%CI: 7,0; 11,4] w grupie chemioterapii. Pomimo obserwowanego zmniejszenia ryzyka zgonu w grupie cemiplimabu o 30% wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,46; 1,05], p=ns). Wśród chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,7 miesiąca [95%CI: 4,3; 12,3] w grupie cemiplimabu i 6,7 miesiąca [95%CI: 3,9; 9,5] w grupie chemioterapii (HR=0,98 [95%CI: 0,59; 1,62], p=ns).

Dla mediany okresu obserwacji 30,2 mies. mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosła 12,1 mies. w grupie cemiplimabu oraz 7,7 mies. w grupie chemioterapii (dane dla grupy 371 chorych). Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 39% (HR=0,61 [95%CI: 0,45; 0,83], p<0,05) (Oaknin 2022).

Dla mediany okresu obserwacji 30,2 mies. mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) w populacji chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ wyniosła 10,8 mies. w grupie cemiplimabu oraz 7,0 mies. w grupie chemioterapii (dane dla grupy 371 chorych). Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 35% (HR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,98], p<0,05) (Oaknin 2022).

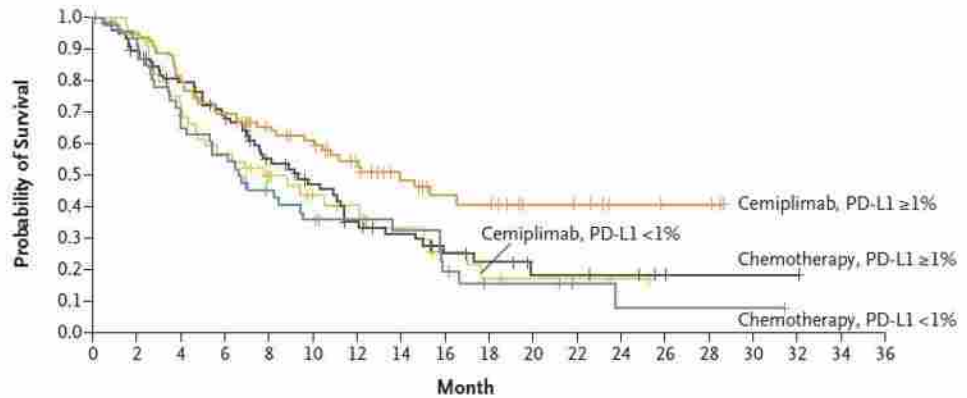
Tab. 22. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych według stanu ekspresji PD-L1.

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Stan ekspresji PD-L1 - mediana okresu obserwacji 18,2 mies.						
Brak danych o ekspresji PD-L1	112/178 (62,9)	12,7 [9,6; 14,5]	123/176 (69,9)	8,7 [7,4; 9,7]	0,64 [0,49; 0,84]	<0,05
Ekspresja PD-L1	72/126 (57,1)	11,2 [8,0; 15,0]	88/128 (68,8)	8,2 [6,7; 10,8]	0,78 [0,57; 1,07]	ns
- ≥1%	41/82 (50,0)	13,9 [9,6; ne]	52/80 (65,0)	9,3 [7,0; 11,4]	0,70 [0,46; 1,05]	ns
- <1%	31/44 (70,5)	7,7 [4,3; 12,3]	36/48 (75,0)	6,7 [3,9; 9,5]	0,98 [0,59; 1,62]	ns
Stan ekspresji PD-L1, n=254 - mediana okresu obserwacji 30,2 mies.**						
- ≥1%	bd/82	13,9 [bd]	bd/80	9,3 [bd]	0,70 [0,48; 1,01]	ns
- <1%	bd/44	8,2 [bd]	bd/48	6,7 [bd]	0,85 [0,53; 1,36]	ns
Stan ekspresji PD-L1, n=371 - mediana okresu obserwacji 30,2 mies.**						
- ≥1%	bd/116	12,1 [bd]	bd/121	7,7 [bd]	0,61 [0,45; 0,83]	<0,05
- <1%	bd/66	10,8 [bd]	bd/68	7,0 [bd]	0,65 [0,43; 0,98]	<0,05

** na podstawie abstraktu Oaknin 2022, w analizie u 371 (61,0%) chorych próbki nowotworu można było ocenić pod kątem ekspresji PD-L1 w porównaniu z 254 (41,8%) chorych przedstawionych w publikacji Tewari 2022 - podano wyniki dla obu populacji PD-L1.

U chorych z ekspresją PD-L1 (mierzoną jako wynik ekspresji komórek nowotworowych [odsetek komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1]) wynoszącą ≥1%, stwierdzono poprawę przeżycia całkowitego w grupie cemiplimabu w porównaniu z grupą chemioterapii. U chorych z ekspresją PD-L1 <1% korzyści w zakresie przeżycia całkowitego w grupie cemiplimabu były porównywalne lub nieznacznie lepsze niż u chorych otrzymujących chemioterapię (patrz poniższy rysunek).

Ryc. 8. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych według stanu ekspresji PD-L1.



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Cemiplimab, PD-L1 ≥1%	82	78	65	55	45	39	30	22	16	15	10	9	4	3	3	0	0	0	0
Cemiplimab, PD-L1 <1%	44	41	30	25	18	13	11	9	6	4	3	3	1	0	0	0	0	0	0
Chemotherapy, PD-L1 ≥1%	80	69	58	50	36	28	20	16	10	8	5	5	4	2	1	1	1	0	0
Chemotherapy, PD-L1 <1%	48	40	30	26	19	15	12	10	6	4	4	2	1	1	1	1	0	0	0

5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Populacja całkowita

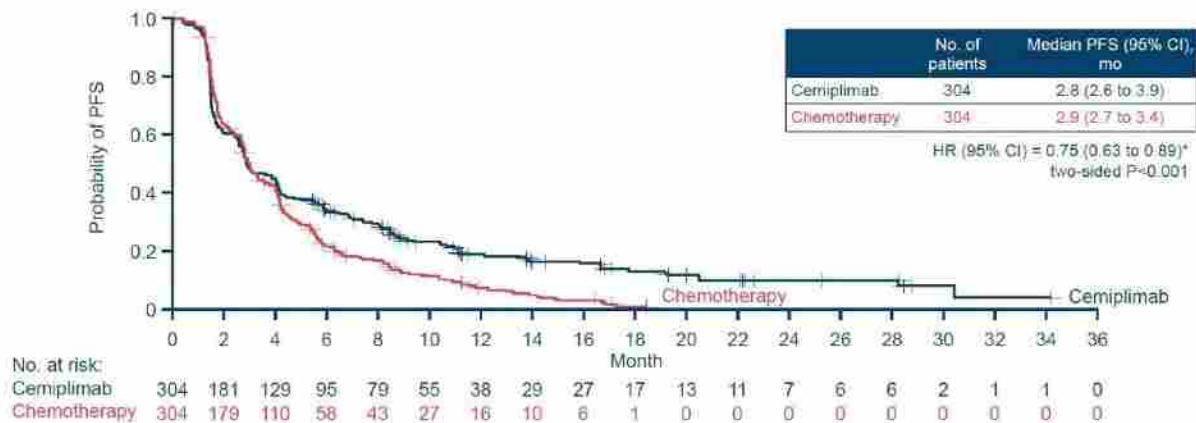
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (czas od randomizacji do progresji choroby wg RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 2,8 mies. [95%CI: 2,6; 3,9] w grupie cemiplimabu oraz 2,9 mies. [95%CI: 2,7; 3,4] w grupie chemioterapii. Pomimo podobnej mediana, stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu o 25% (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,89], p<0,001).

Tab. 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita.

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Populacja całkowita	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

* stratyfikacja według regionu geograficznego (Ameryka Północna vs Azja vs reszta świata) i histologii (rak płaskonabłonkowy vs gruczolakorak lub rak gruczolakowaty) według interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej.

Ryc. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita.



Subpopulacje w zależności od typu histologicznego

W populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 2,8 miesiąca [95%CI: 2,6; 4,0] w grupie cemiplimabu i 2,9 miesiąca [95%CI: 2,7; 3,9] w grupie chemioterapii. Pomimo podobnej mediany, stosowanie cemiplimabu związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o 29% (HR=0,71 [95%CI: 0,58; 0,86], p<0,001).

W populacji chorych z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,7 miesiąca [95%CI; 2,3; 4,0] w grupie cemiplimabu oraz 2,8 miesiąca [95%CI; 2,0; 3,2] w grupie chemioterapii. Stosowanie cemiplimabu związane było ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 9% (HR=0,91 [95%CI: 0,62; 1,34], p=ns).

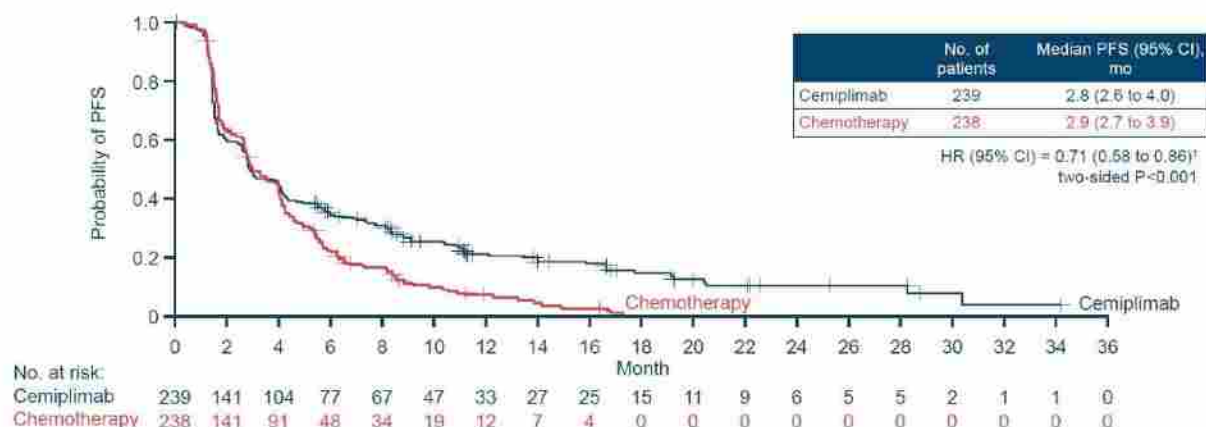
Tab. 24. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje w zależności od typu histologicznego.

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Typ histologiczny						
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

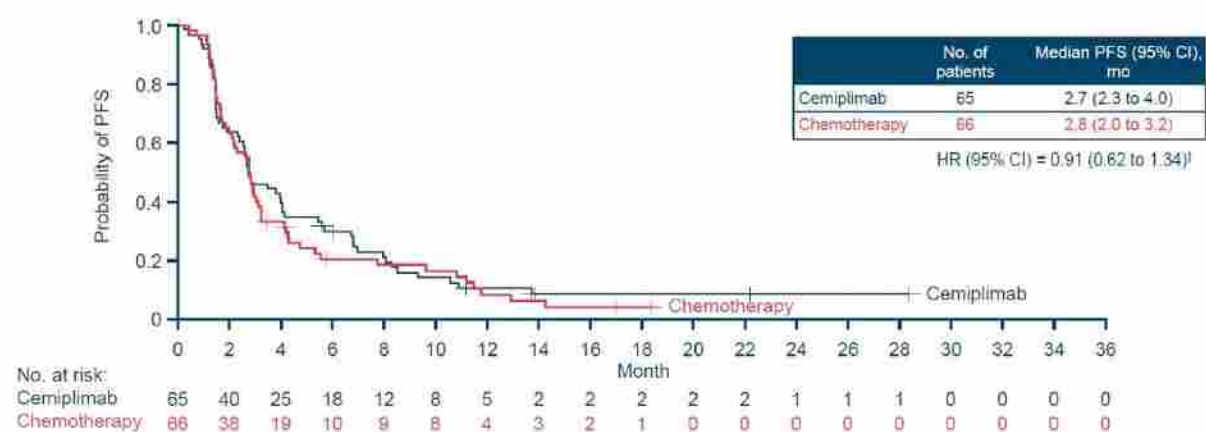
SCC - rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*); AC - gruczolakorak lub rak gruczolakowaty (ang. *adenocarcinoma* or *adenosquamous carcinoma*);

* stratyfikacja według regionu geograficznego (Ameryka Północna vs Azja vs reszta świata) według interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej.

Ryc. 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z rakiem płaskonabłonkowym.



Ryc. 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym.



Subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1

Wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 3,0 miesiąca [95%CI: 1,7; 5,5] w grupie cemiplimabu w porównaniu z 2,9 miesiąca [95%CI: 1,8; 4,2] w grupie chemioterapii. Pomimo obserwowanego zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby w grupie cemiplimabu o 24% wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,76 [95%CI: 0,53; 1,08], p=ns). Wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1% mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 1,9 miesiąca [95%CI: 1,4; 4,0] w grupie cemiplimabu i 2,9 miesiąca [95%CI: 2,0; 4,2] w grupie chemioterapii (HR=1,00 [95%CI: 0,62; 1,60], p=ns).

Tab. 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych według stanu ekspresji PD-L1.

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
Stan ekspresji PD-L1						
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

	Cemiplimab, N=304		Chemioterapia, N=304		HR [95%CI]	p
	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.	n/N (%)	Mediana [95%CI], mies.		
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

5.3 Odpowiedź na leczenie

Populacja całkowita

W grupie cemiplimabu obserwowano istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; 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]), całkowitej odpowiedzi na leczenie (OR=3,41 [95%CI: 0,93; 12,52], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,0001; 0,05], p<0,05; NNT_{18,2 mies.}=44 [95%CI: 22; 9726]) i 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 cemiplimabu oraz 6,9 mies. [95%CI: 5,1; 7,7] w grupie chemioterapii, natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi - odpowiednio: 2,7 mies. (zakres: 1,2; 11,4) oraz 1,6 mies. (zakres: 1,2; 9,0).

Choroba stabilna i progresja choroby występowały z porównywalnymi częstościami w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,01], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,15; 0,003], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,30 [95%CI: 0,92; 1,82], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,13], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

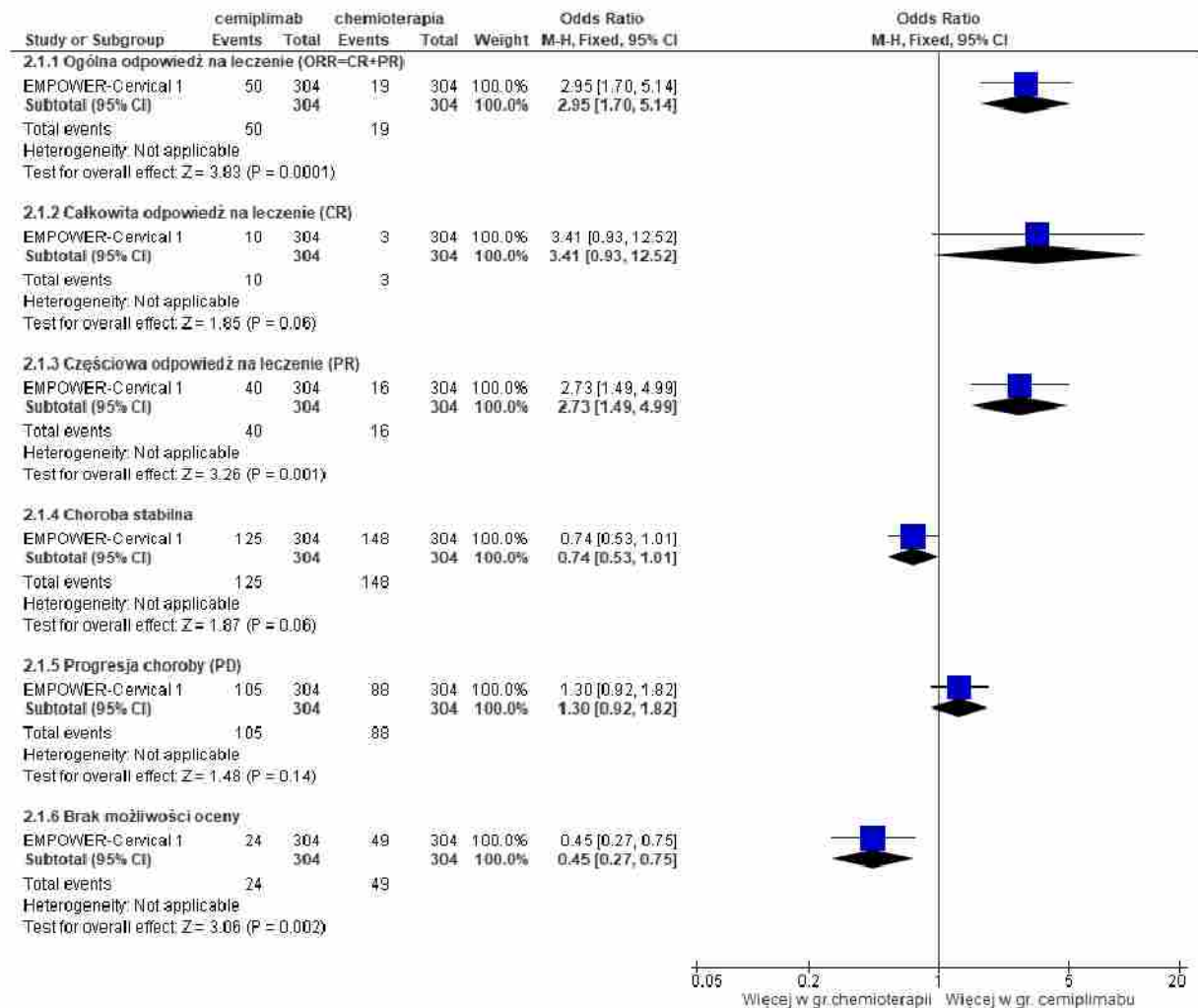
W grupie chemioterapii istotnie statystycznie częściej niż w grupie cemiplimabu obserwowano brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie (OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,75], p=0,002; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,002; NNT_{18,2 mies.}=na).

Tab. 26. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - populacja całkowita.

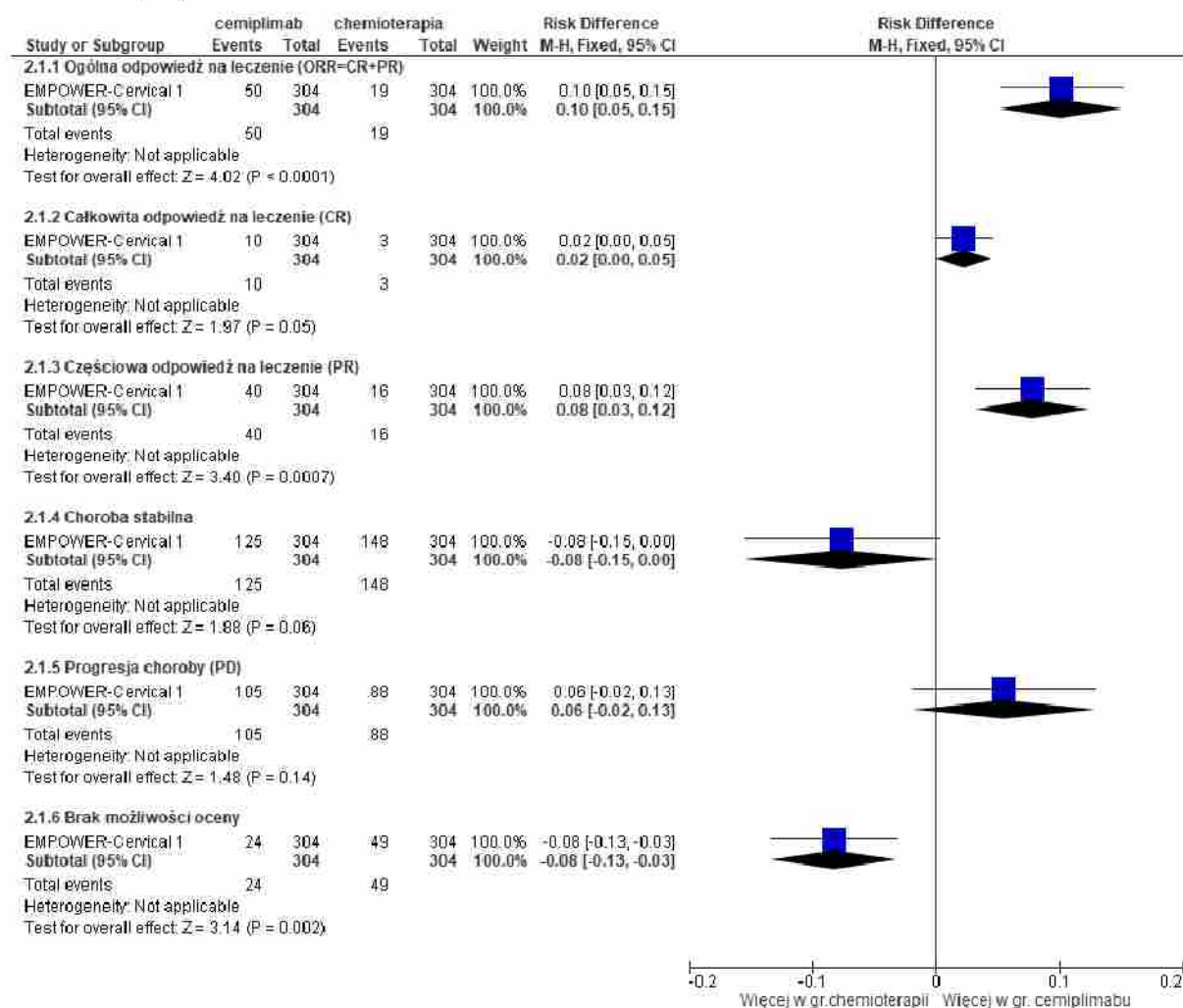
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR)	50 (16) / 19 (6)	304 / 304	2,95 [1,70; 5,14]	0,0001	0,10 [0,05; 0,15]	<0,0001	10 [7; 20]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	10 (3) / 3 (1)	304 / 304	3,41 [0,93; 12,52]	ns	0,02 [0,0001; 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]

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Choroba stabilna (SD)	125 (41) / 148 (49)	304 / 304	0,74 [0,53; 1,01]	ns	-0,08 [-0,15; 0,003]	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

Ryc. 12. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - populacja całkowita (OR).



Ryc. 13. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - populacja całkowita (RD).



Subpopulacje w zależności od typu histologicznego

W subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym w grupie cemiplimabu obserwowano istotnie statystycznie większe częstotliwości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; OR=2,96 [95%CI: 1,61; 5,43], p=0,0005; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,17], p=0,0002; NNT_{18,2 mies.}=10 [95%CI: 7; 20]) i częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=2,75 [95%CI: 1,44; 5,25], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,14], p=0,001; NNT_{18,2 mies.}=12 [95%CI: 8; 30]).

Mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 16,4 mies. [95%CI: 12,4; nie osiągnięto] w grupie cemiplimabu oraz 6,9 mies. [95%CI: 4,2; 7,7] w grupie chemioterapii, natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi - odpowiednio: 2,1 mies. (zakres: 1,2; 11,4) oraz 1,6 mies. (zakres: 1,2; 9,0).

Całkowita odpowiedź na leczenie i progresja choroby występowały z porównywalnymi częstotliwościami w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=3,56 [95%CI: 0,73; 17,32], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,003; 0,05], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,32 [95%CI: 0,90; 1,94], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,15], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

W grupie chemioterapii istotnie statystycznie częściej niż w grupie cemiplimabu obserwowano chorobę stabilną oraz brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie

(odpowiednio: OR=0,67 [95%CI: 0,47; 0,96], p=0,03; RD=-0,10 [95%CI: -0,19; -0,01], p=0,03; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=0,47 [95%CI: 0,26; 0,86], p=0,01; RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,02], p=0,01; NNT_{18,2 mies.}=na).

W subpopulacji chorych z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym w grupie cemiplimabu obserwowano większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), całkowitej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: OR=2,95 [95%CI: 0,75; 11,65], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,17], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na; OR=3,15 [95%CI: 0,32; 31,05], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=2,67 [95%CI: 0,50; 14,27], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

Mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 7,7 mies. [95%CI: 4,2; nie osiągnięto] w grupie cemiplimabu oraz 9,9 mies. [95%CI: 5,6; 10,1] w grupie chemioterapii, natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi - odpowiednio: 2,9 mies. (zakres: 1,3; 4,1) oraz 1,5 mies. (zakres: 1,4; 5,3).

Choroba stabilna i progresja choroby występowały z porównywalnymi częstościami w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=1,03 [95%CI: 0,52; 2,04], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,16; 0,18], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,19 [95%CI: 0,55; 2,57], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,12; 0,19], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

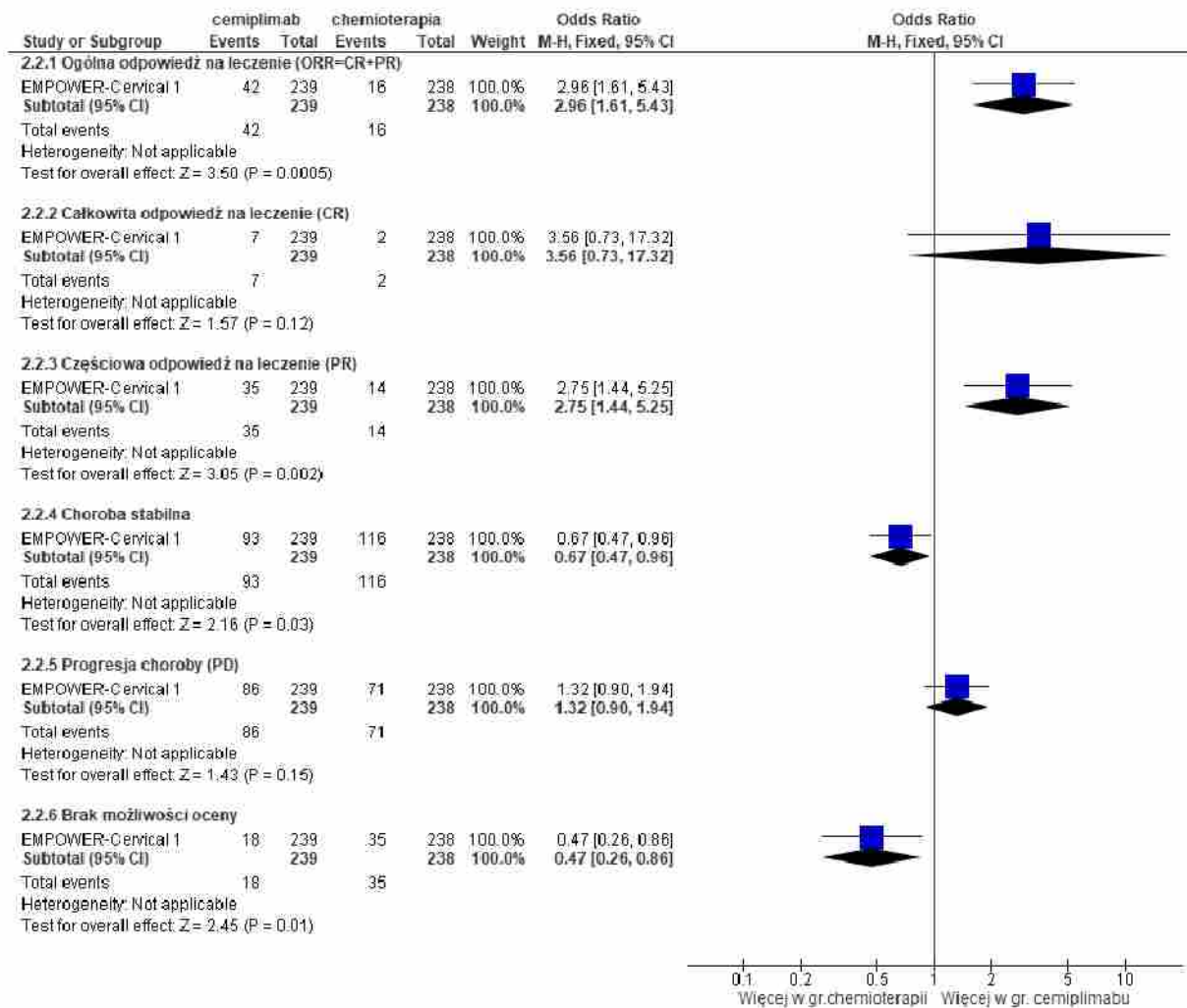
W grupie chemioterapii częściej niż w grupie cemiplimabu obserwowano brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (OR=0,38 [95%CI: 0,14; 1,05], p=ns; RD=-0,12 [95%CI: -0,24; 0,001], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

Tab. 27. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z rakiem płaskonabłonkowym.

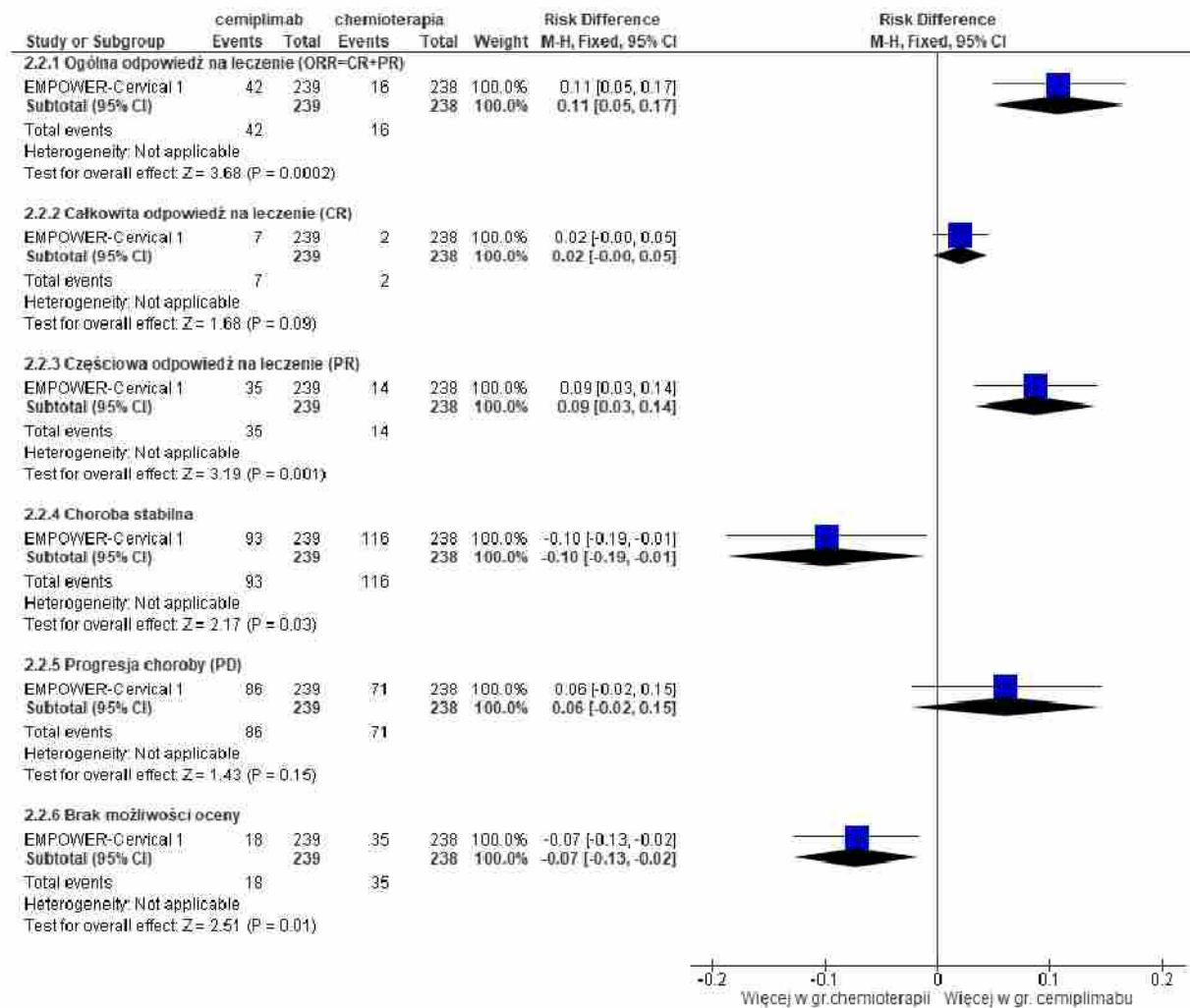
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Chore z rakiem płaskonabłonkowym							
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR)	42 (18) / 16 (7)	239 / 238	2,96 [1,61; 5,43]	0,0005	0,11 [0,05; 0,17]	0,0002	10 [7; 20]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	7 (3) / 2 (1)	239 / 238	3,56 [0,73; 17,32]	ns	0,02 [-0,003; 0,05]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	35 (15) / 14 (6)	239 / 238	2,75 [1,44; 5,25]	0,002	0,09 [0,03; 0,14]	0,001	12 [8; 30]
Choroba stabilna (SD)	93 (39) / 116 (49)	239 / 238	0,67 [0,47; 0,96]	0,03	-0,10 [-0,19; -0,01]	0,03	na
Progresja choroby (PD)	86 (36) / 71 (30)	239 / 238	1,32 [0,90; 1,94]	ns	0,06 [-0,02; 0,15]	ns	na
Brak możliwości oceny	18 (8) / 35 (15)	239 / 238	0,47 [0,26; 0,86]	0,01	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,01	na
Chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym							

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR=CR+PR)	8 (12) / 3 (5)	65 / 66	2,95 [0,75; 11,65]	ns	0,08 [-0,02; 0,17]	ns	na
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	3 (5) / 1 (2)	65 / 66	3,15 [0,32; 31,05]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	5 (8) / 2 (3)	65 / 66	2,67 [0,50; 14,27]	ns	0,05 [-0,03; 0,12]	ns	na
Choroba stabilna (SD)	32 (49) / 32 (48)	65 / 66	1,03 [0,52; 2,04]	ns	0,01 [-0,16; 0,18]	ns	na
Progresja choroby (PD)	19 (29) / 17 (26)	65 / 66	1,19 [0,55; 2,57]	ns	0,03 [-0,12; 0,19]	ns	na
Brak możliwości oceny	6 (9) / 14 (21)	65 / 66	0,38 [0,14; 1,05]	ns	-0,12 [-0,24; 0,001]	ns	na

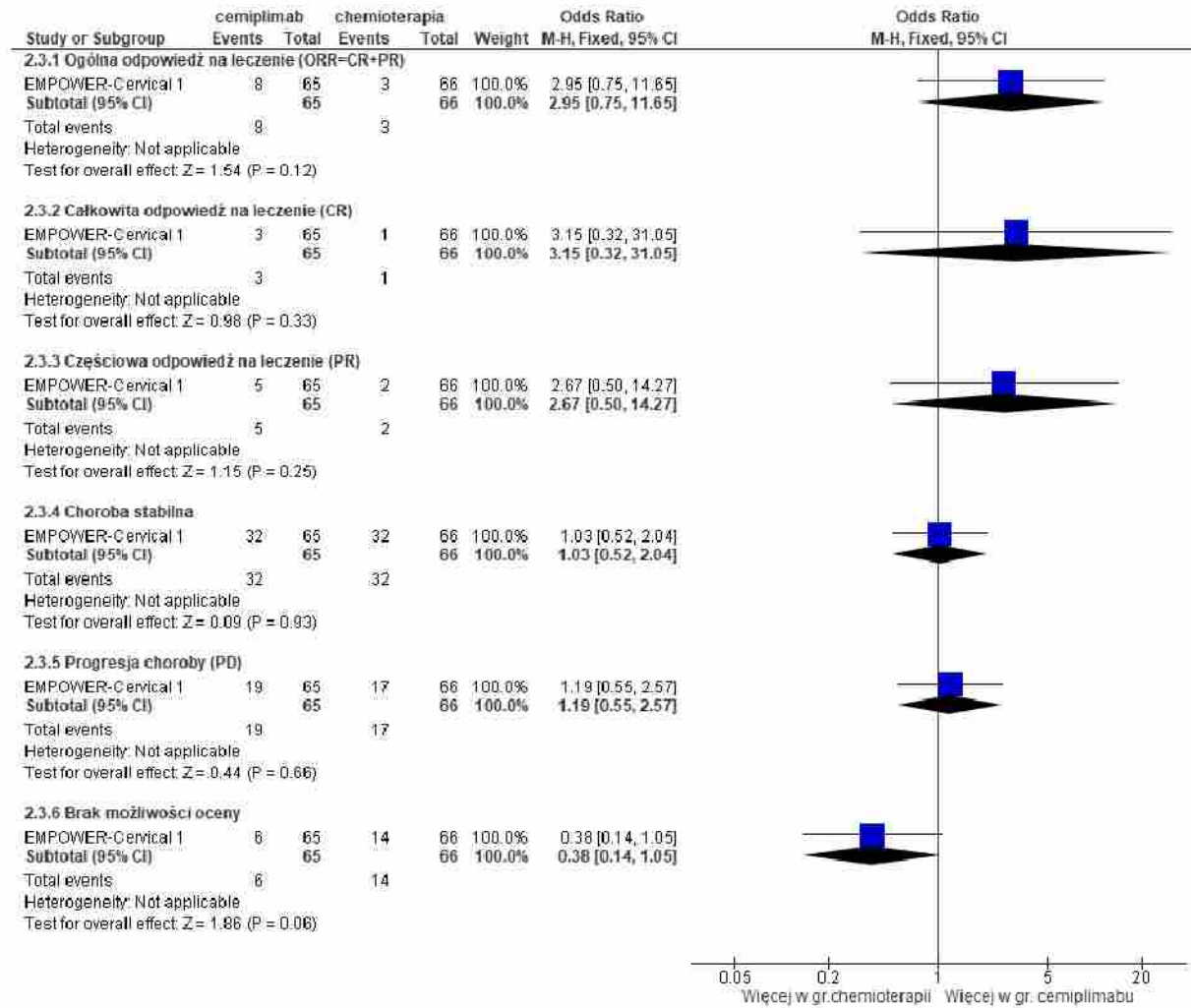
Ryc. 14. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z rakiem płaskonabtonkowym (OR).



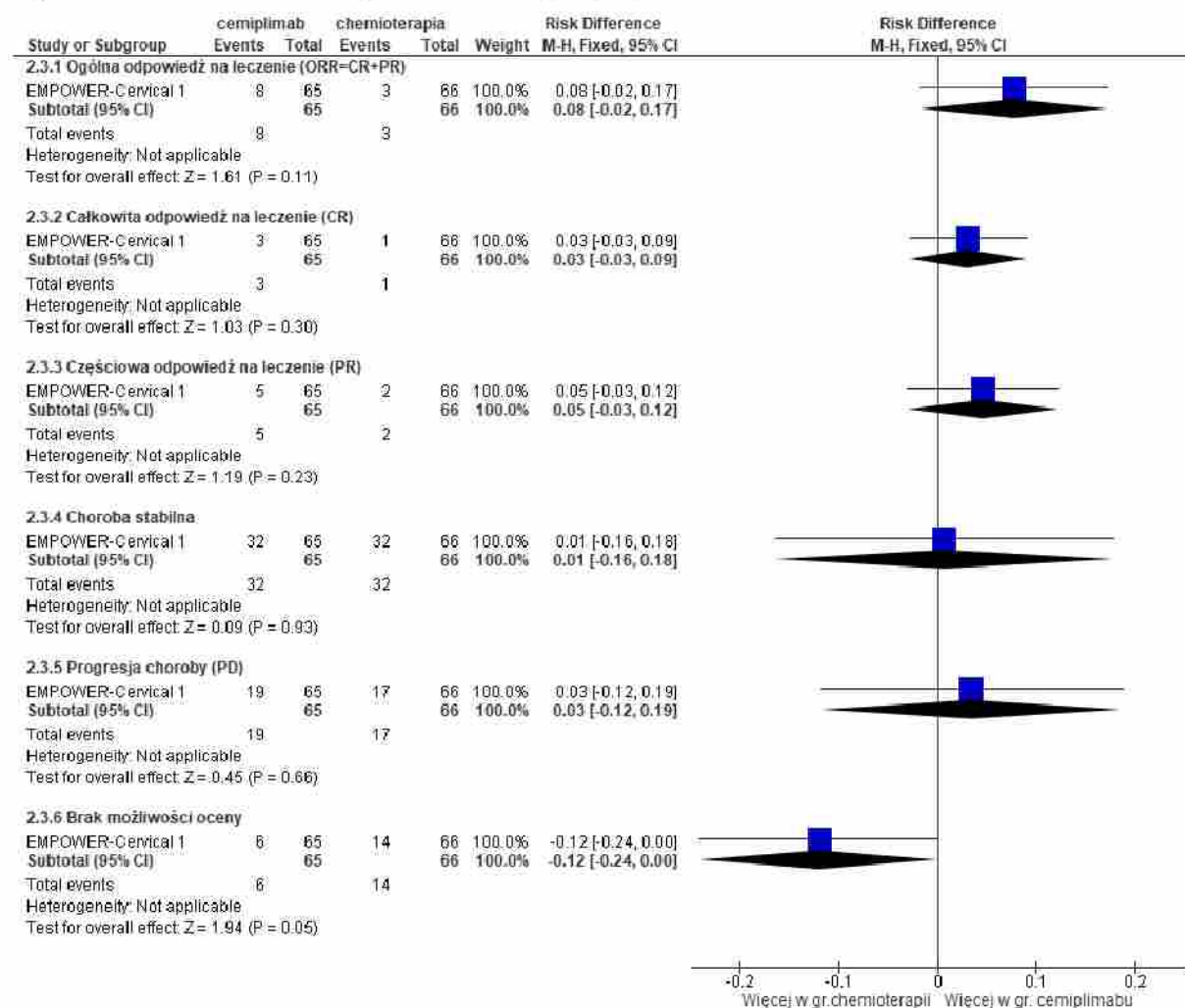
Ryc. 15. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z rakiem płaskonabtonkowym (RD).



Ryc. 16. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym (OR).



Ryc. 17. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym (RD).



Subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1

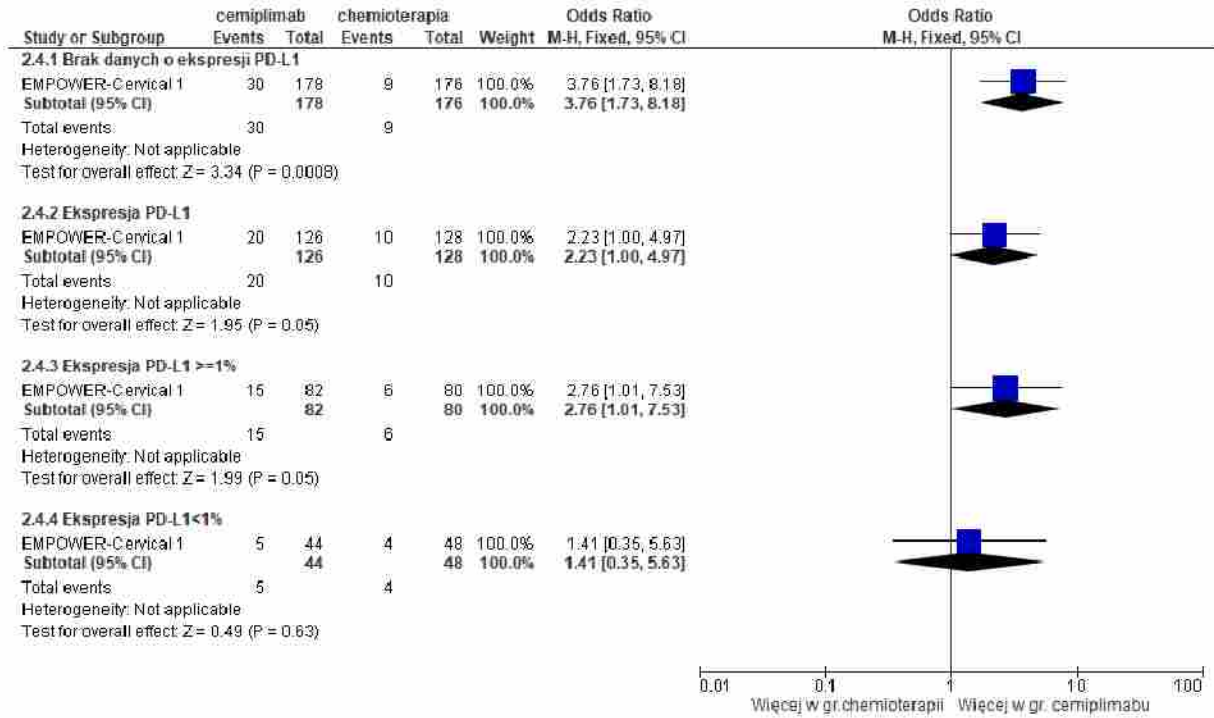
Wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w grupie cemiplimabu obserwowano istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; OR=2,76 [95%CI: 1,01; 7,53], $p < 0,05$; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,21], $p = 0,04$; NNT_{18,2 mies.} = 10 [95%CI: 5; 160]). Wynik wśród chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$, pomimo numerycznej przewagi cemiplimabu, nie osiągnął istotności statystycznej (OR=1,41 [95%CI: 0,35; 5,63], $p = ns$; RD=0,03 [95%CI: -0,09; 0,15], $p = ns$; NNT_{18,2 mies.} = na).

Tab. 28. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1.

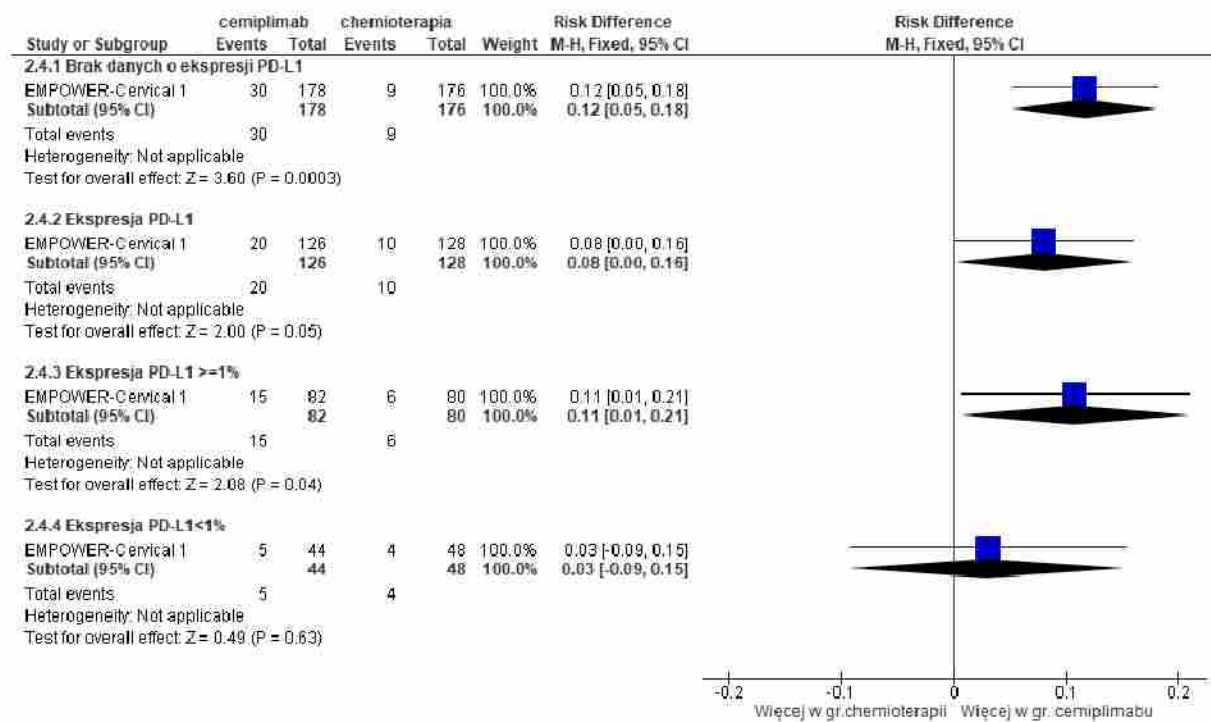
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Brak danych o ekspresji PD-L1	30 (17) / 9 (5)	178 / 176	3,76 [1,73; 8,18]	0,0008	0,12 [0,05; 0,18]	0,0003	9 [6; 19]
Ekspresja PD-L1	20 (16) / 10 (8)	126 / 128	2,23 [0,997; 4,97]	ns	0,08 [0,002; 0,16]	$< 0,05$	13 [7; 604]

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
- ≥1%	15 (18) / 6 (8)	82 / 80	2,76 [1,01; 7,53]	<0,05	0,11 [0,01; 0,21]	0,04	10 [5; 160]
- <1%	5 (11) / 4 (8)	44 / 48	1,41 [0,35; 5,63]	ns	0,03 [-0,09; 0,15]	ns	na

Ryc. 18. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1 (OR).



Ryc. 19. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1 (RD).

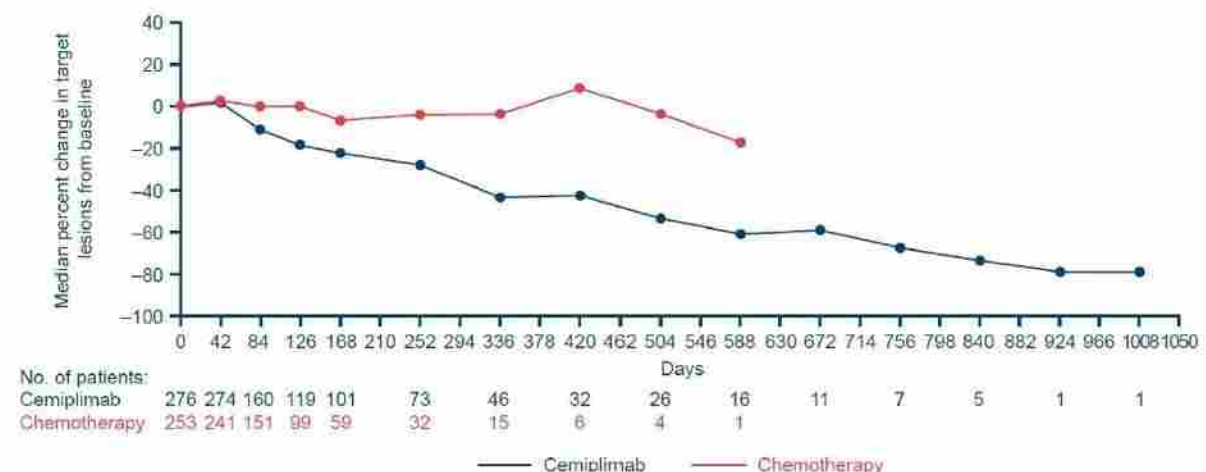


Procentowa zmiana mediany zmian docelowych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1

Obserwowano wpływ cemiplimabu na wzrost guza, na podstawie oceny indywidualnych krzywych wzrostu guza u wszystkich chorych leczonych cemiplimabem w porównaniu z chorymi leczonymi chemioterapią.

Na poniższym schemacie przedstawiono medianę procentowej zmiany docelowych zmian chorobowych w czasie dla cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią.

Ryc. 20. Procentowa zmiana docelowych zmian chorobowych w czasie w badaniu EMPOWER-Cervical 1.



5.4 Jakość życia

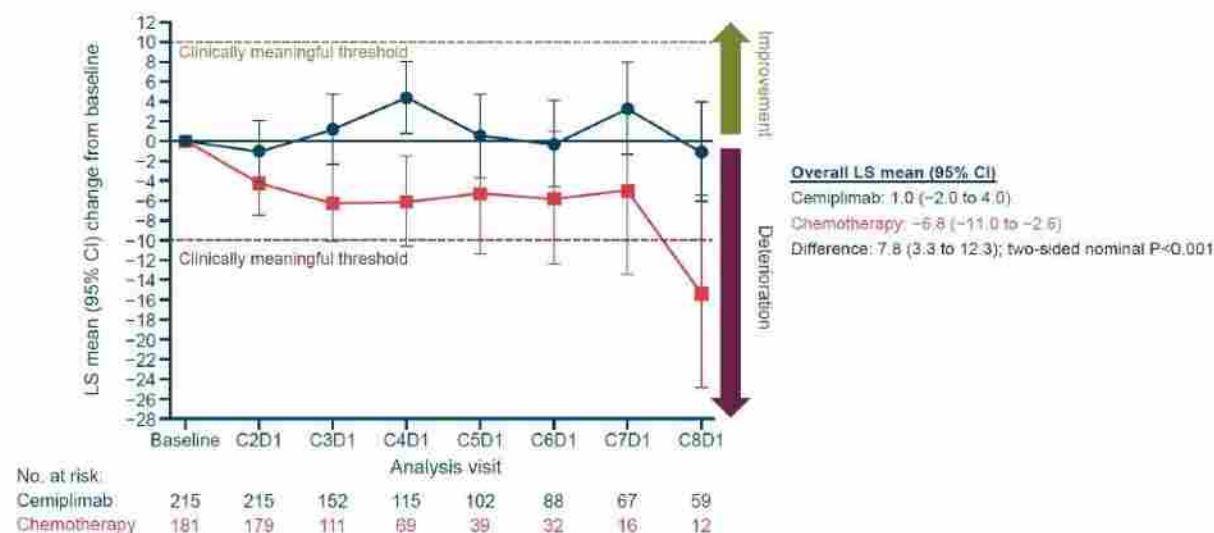
Odsetek chorych, które wypełniły kwestionariusz *European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30), był większy niż 95% na początku badania, utrzymywał się na wysokim poziomie przez cały okres leczenia w obu grupach, i wynosił około 90% wśród chorych, którzy ukończyli badanie.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 mierzy 5 skal funkcjonalnych, 9 skal objawów i skalę *Global Health Status* (GHS)/QoL. Odpowiedzi na poszczególne pozycje oceniano i liniowo przekształcano do skali 0-100 zgodnie z podręcznikiem punktacji EORTC (Fayers 2001). W przypadku GHS/QoL i skal funkcjonalnych wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia i stan funkcjonalny. Natomiast w przypadku skal objawów wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

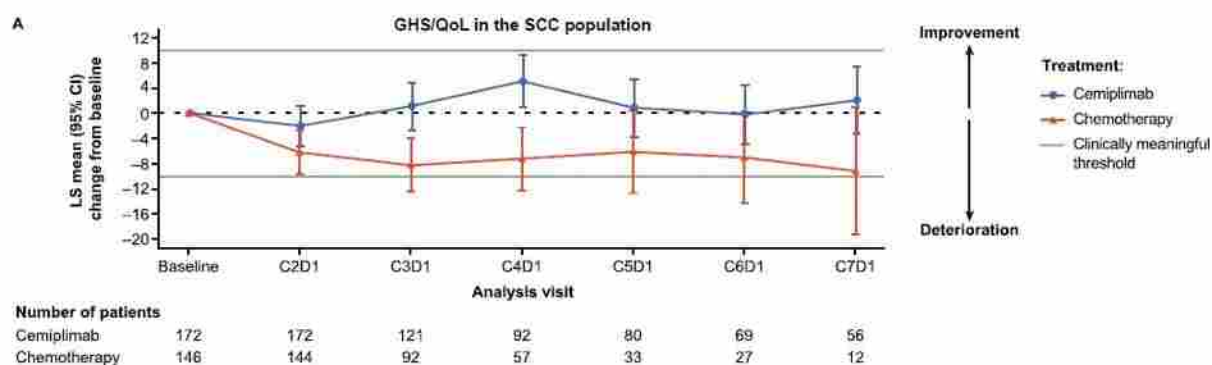
Średnią zmianę w zakresie skali GHS/QoL oszacowano na 1,0 pkt. [95%CI: -2,0; 4,0] w grupie cemiplimabu oraz -6,8 pkt. [95%CI: -11,0; -2,6]. Średnia różnica szacowana metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu w grupach cemiplimabu i chemioterapii wyniosła 7,81 pkt. [95%CI: 3,33; 12,33], $p=0,0004$ dla populacji całkowitej oraz 8,49 pkt. [95%CI: 3,77; 13,21], $p=0,0003$ dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym.

W kolejnych punktach czasowych obserwowano brak zmian lub poprawę średniego wyniku skali GHS/QoL w grupie cemiplimabu oraz pogorszenie średniego wyniku skali GHS/QoL w grupie chemioterapii (zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacji SCC; patrz poniższe wykresy).

Ryc. 21. Zmiana skali GHS/QoL w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita (Tewari 2022).



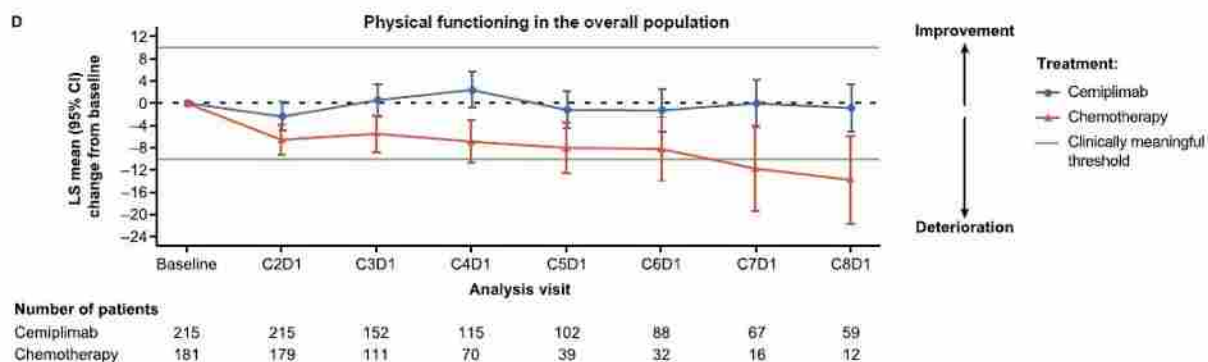
Ryc. 22. Zmiana skali GHS/QoL w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja SCC (Oaknin 2022).



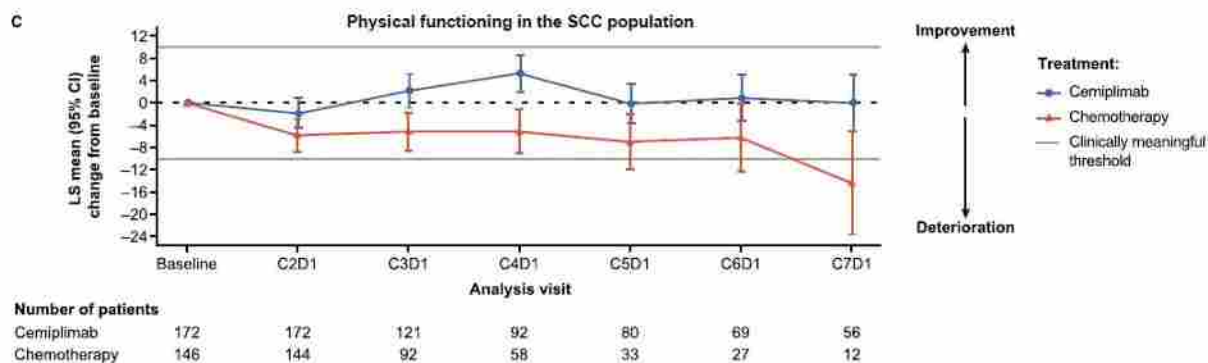
Średnia różnica od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu wyniku skali dotyczącej funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupach cemiplimabu i chemioterapii wyniosła 8,26 pkt. [95%CI: 4,29; 12,22], $p < 0,0001$ dla populacji całkowitej oraz 8,35 pkt. [95%CI: 4,08; 12,62], $p < 0,0001$ dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym.

W kolejnych punktach czasowych obserwowano brak zmian lub poprawę średniego wyniku skali dotyczącej funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupie cemiplimabu oraz pogorszenie średniego wyniku skali dotyczącej funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupie chemioterapii (zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacji SCC; patrz poniższe wykresy).

Ryc. 23. Zmiana skali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita (Oaknin 2022).

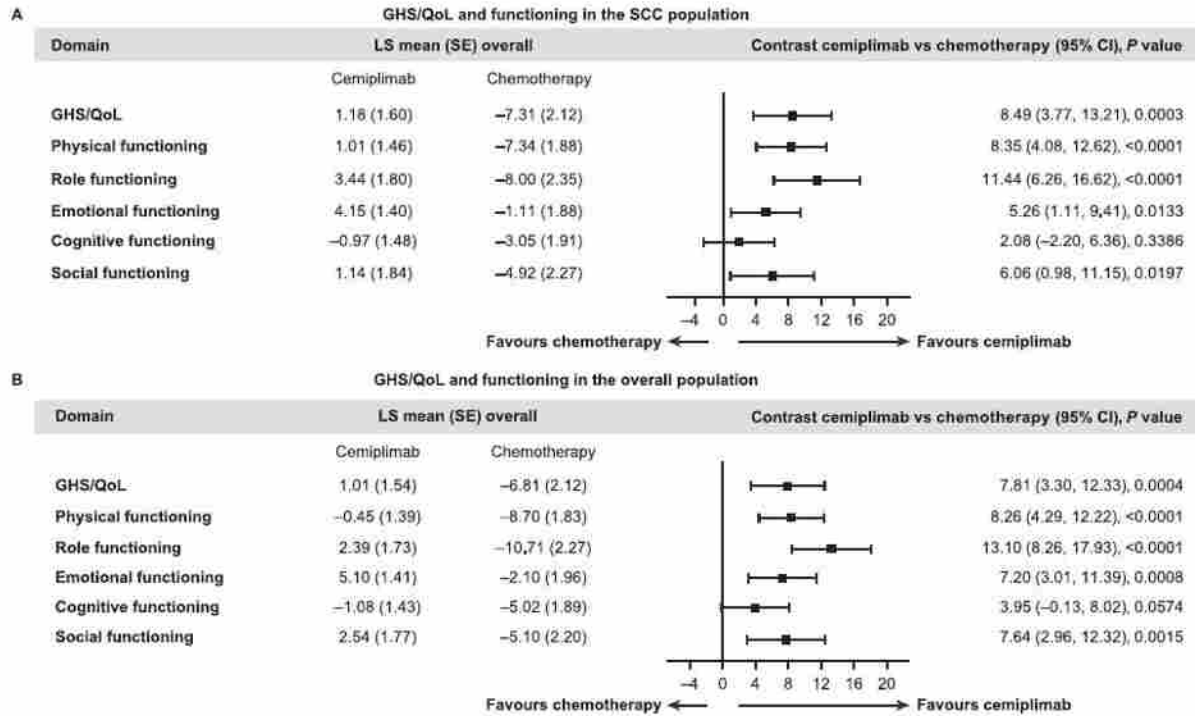


Ryc. 24. Zmiana skali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja SCC (Oaknin 2022).



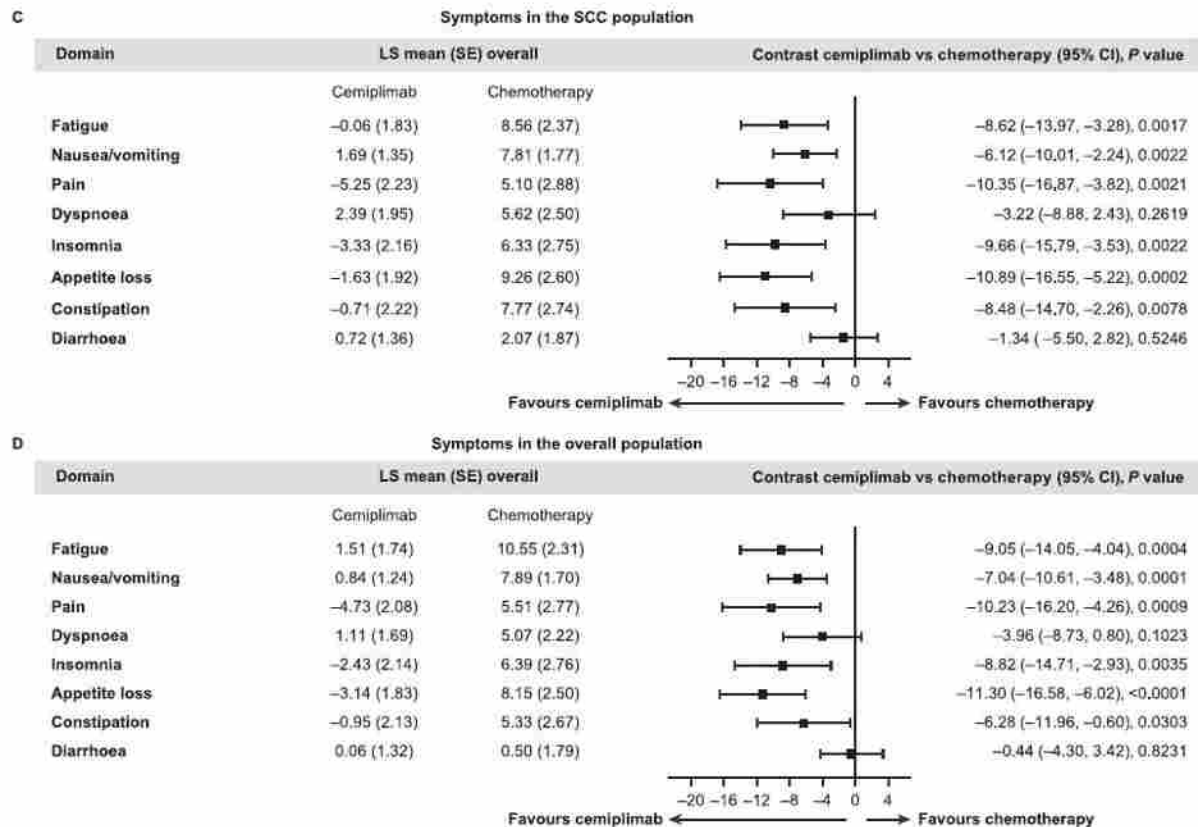
Średnie różnice zmian od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu wyników skal GHS/QoL i dotyczących funkcjonowania kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupach cemiplimabu i chemioterapii przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 25. Zmiana wyników skal GHS/QoL i dotyczących funkcjonowania EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (Oaknin 2022).



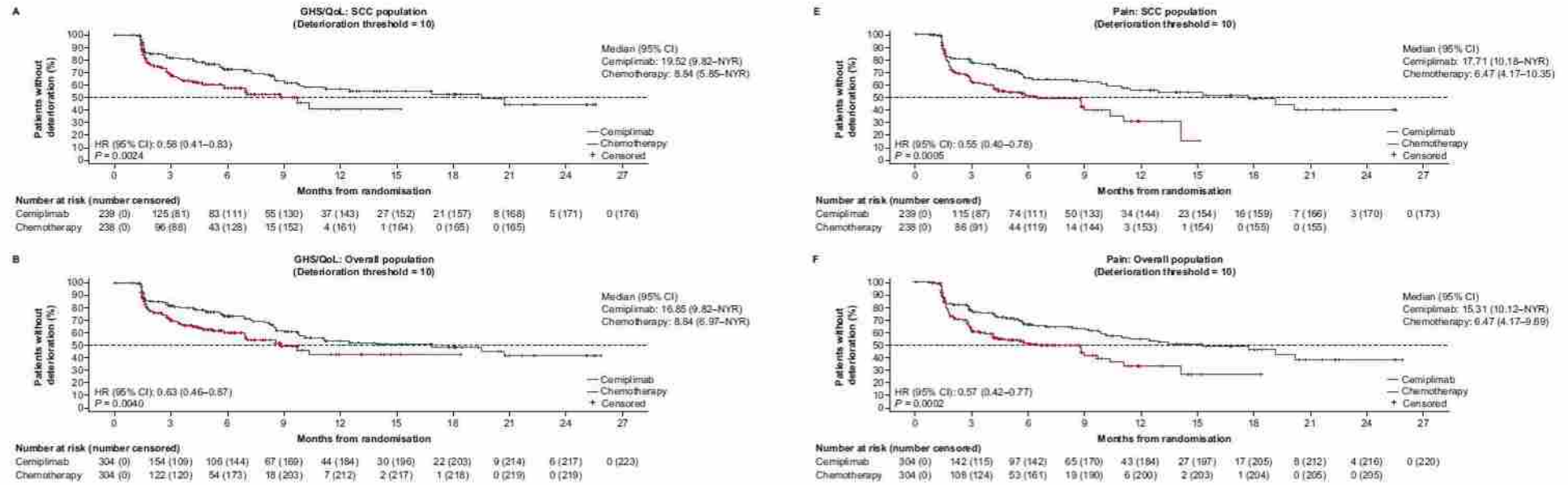
Średnie różnice zmian od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu wyników skal dotyczących objawów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupach cemiplimabu i chemioterapii przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 26. Zmiana wyników skal dotyczących objawów EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (Oaknin 2022).

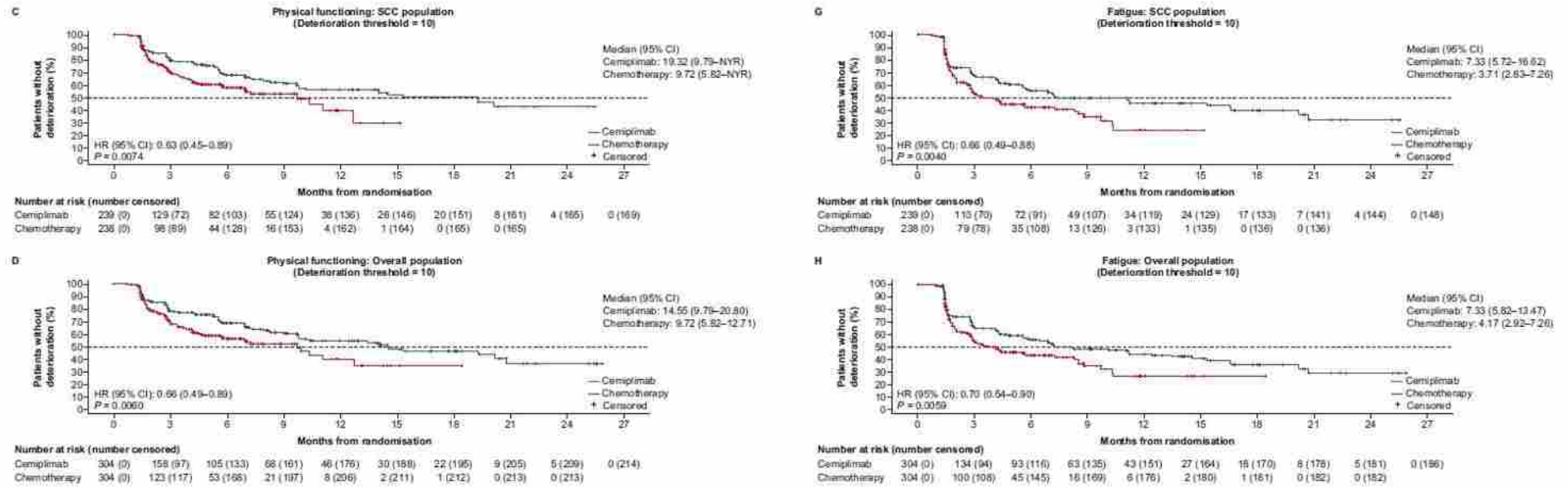


Mediana czasu do ostatecznego pogorszenia (utrzymujące się pogorszenie o ≥ 10 pkt) w zakresie skali GHS/QoL oraz skal dotyczących bólu, funkcjonowania fizycznego i zmęczenia była większa w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym (patrz poniższe wykresy).

Ryc. 27. Czas do ostatecznego pogorszenia cz.1 (Oaknin 2022).



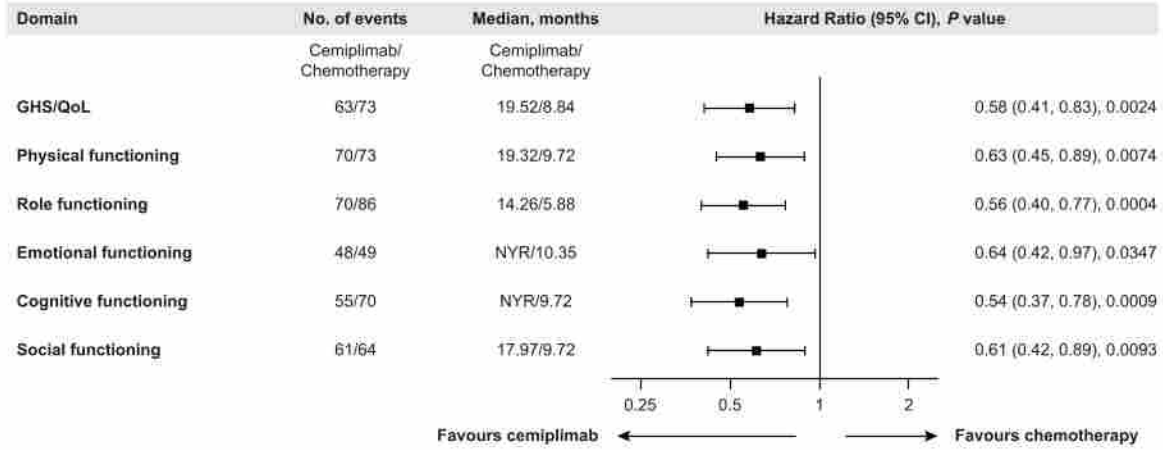
Ryc. 28. Czas do ostatecznego pogorszenia cz.2 (Oaknin 2022).



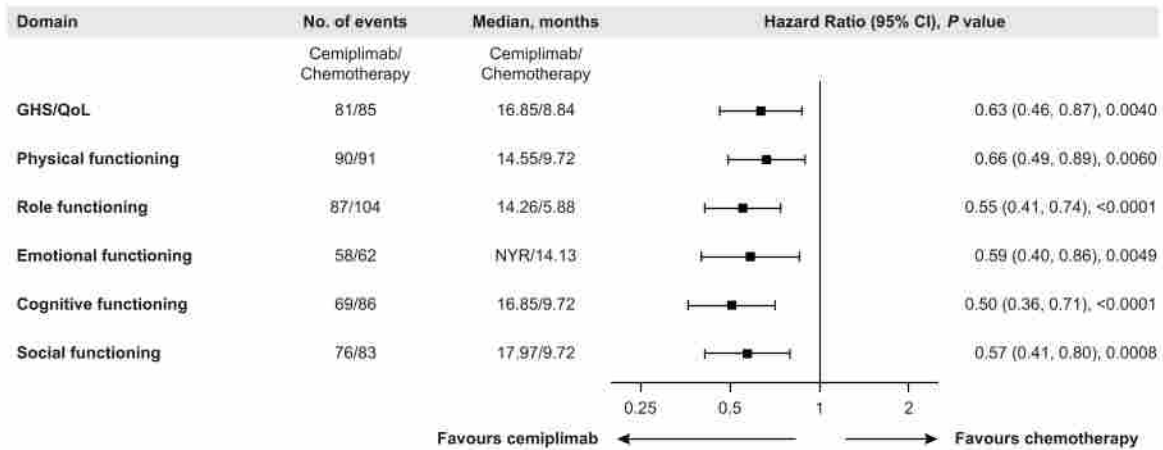
Ryzyko ostatecznego pogorszenia było mniejsze w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii (patrz poniższe rysunki).

Ryc. 29. Czas do ostatecznego pogorszenia - GHS/QoL i skale dotyczące funkcjonowania (Oaknin 2022).

A. Time to worsening of GHS/QoL and functioning: SCC population

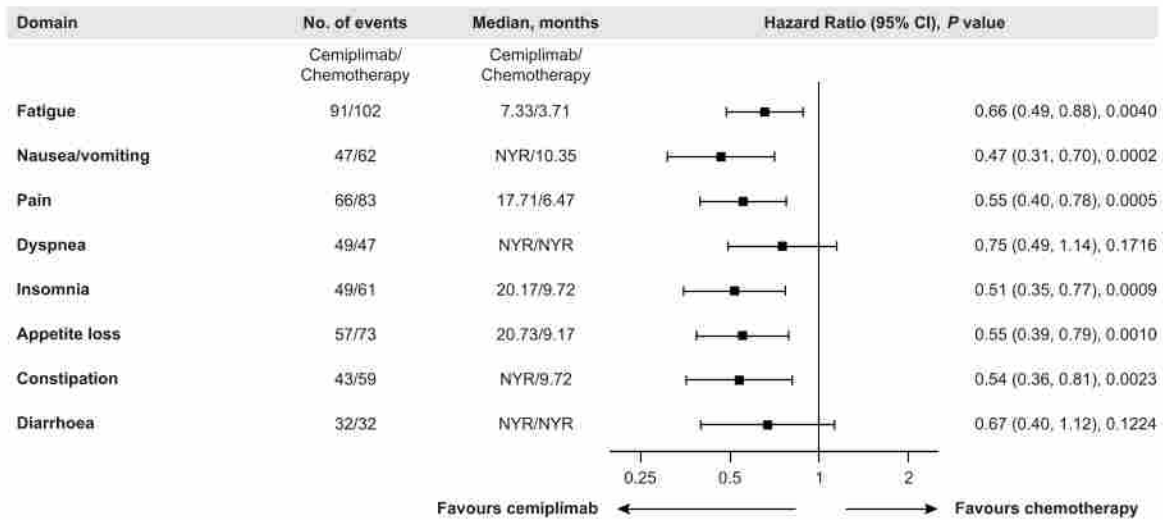


B. Time to worsening of GHS/QoL and functioning: overall population

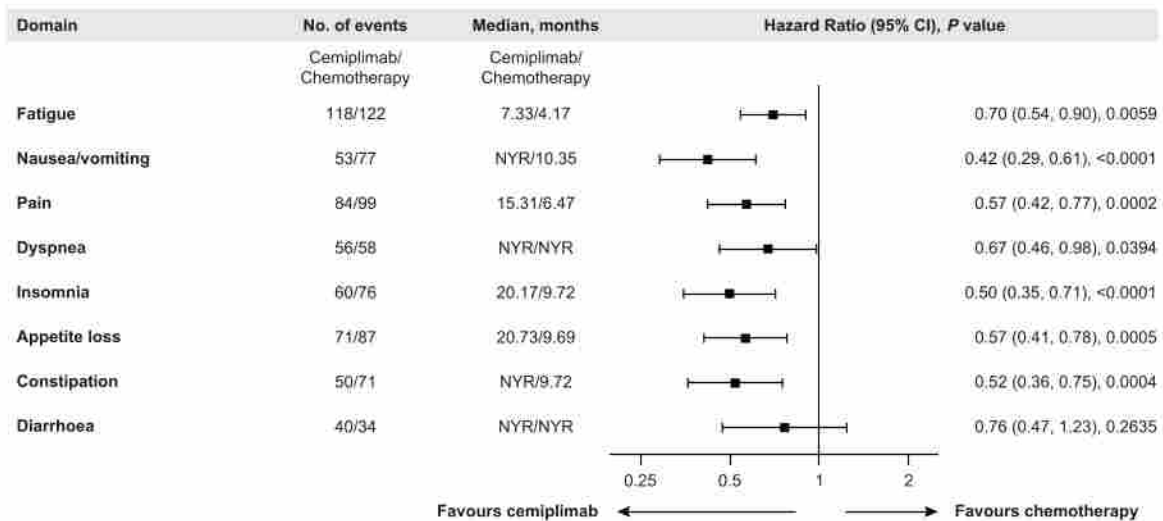


Ryc. 30. Czas do ostatecznego pogorszenia - skale dotyczące objawów (Oaknin 2022).

C. Time to worsening of symptoms: SCC population



D. Time to worsening of symptoms: overall population



6 Ocena bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wyborem badacza) oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (badanie EMPOWER-Cervical 1) przeprowadzonego w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 2 , reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia ≥ 2 , zdarzenia stopnia ≥ 3 o podłożu immunologicznym);
- zdarzenia niepożądane związane z odpornością;
- poszczególne zdarzenia niepożądane;
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Cervical 1 oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki bezpieczeństwa raportowane w badaniu EMPOWER-Cervical 1.

W ramach niniejszego przeglądu nie przedstawiono wyników bezpieczeństwa dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania przedstawionych w suplemencie publikacji Tewari 2022 (Tewari 2022), z uwagi na niewielką częstość wystąpień (0-1,3% w grupie cemiplimabu i 0% w grupie chemioterapii), ani nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych i poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawionych na stronie internetowej *clinicaltrials.gov*, z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej i rozbieżności względem wyników przedstawionych w publikacji Tewari 2022.

Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Cemiplimab, N=300 n (%)	Chemioterapia, N=290 n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie		
ZN łącznie	265 (88,3)	265 (91,4)
Ciężkie ZN (<i>serious</i>)	89 (29,7)	78 (26,9)
ZN stopnia ≥ 3 łącznie	135 (45,0)	155 (53,4)
Ciężkie ZN (<i>serious</i>) stopnia ≥ 3	69 (23,0)	64 (22,1)

Punkt końcowy	Cemiplimab, N=300 n (%)	Chemioterapia, N=290 n (%)
ZN prowadzące do przerwania leczenia	26 (8,7)	15 (5,2)
ZN prowadzące do przerwania leczenia stopnia ≥ 3	20 (6,7)	11 (3,8)
ZN prowadzące do zgonu	5 (1,7)	2 (0,7)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie		
ZN łącznie	170 (56,7)	236 (81,4)
Ciężkie ZN (<i>serious</i>)	26 (8,7)	34 (11,7)
ZN stopnia ≥ 3 łącznie	44 (14,7)	117 (40,3)
Ciężkie ZN (<i>serious</i>) stopnia ≥ 3	19 (6,3)	28 (9,7)
ZN prowadzące do przerwania leczenia	17 (5,7)	10 (3,4)
ZN prowadzące do przerwania leczenia stopnia ≥ 3	12 (4,0)	8 (2,8)
ZN prowadzące do zgonu	0 (0)	2 (0,7)
Poszczególne zdarzenia niepożądane		
Anemia	75 (25,0)	129 (44,5)
Nudności	55 (18,3)	97 (33,4)
Zmęczenie	50 (16,7)	45 (15,5)
Wymioty	48 (16,0)	68 (23,4)
Zmniejszony apetyt	45 (15,0)	46 (15,9)
Zaparcia	45 (15,0)	59 (20,3)
Gorączka	35 (11,7)	61 (21,0)
Zakażenie dróg moczowych	35 (11,7)	25 (8,6)
Astenia	33 (11,0)	44 (15,2)
Ból pleców	33 (11,0)	25 (8,6)
Biegunka	32 (10,7)	39 (13,4)
Ból stawów	31 (10,3)	8 (2,8)
Ból brzucha	29 (9,7)	33 (11,4)
Duszność	26 (8,7)	17 (5,9)
Ból głowy	22 (7,3)	17 (5,9)
Hipoalbuminemia	21 (7,0)	18 (6,2)
Kaszel	20 (6,7)	20 (6,9)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	20 (6,7)	17 (5,9)
Bezsenność	19 (6,3)	16 (5,5)
Obrzęki obwodowe	19 (6,3)	16 (5,5)
Hipokaliemia	18 (6,0)	17 (5,9)
Niedoczynność tarczycy	18 (6,0)	0 (0)
Ból kończyny	18 (6,0)	7 (2,4)
Wysypka	18 (6,0)	19 (6,6)
Świąd	16 (5,3)	15 (5,2)
Ból miednicy	14 (4,7)	16 (5,5)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	13 (4,3)	20 (6,9)

Punkt końcowy	Cemiplimab, N=300 n (%)	Chemioterapia, N=290 n (%)
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej	12 (4,0)	19 (6,6)
Zapalenie jamy ustnej	12 (4,0)	22 (7,6)
Neutropenia	6 (2,0)	44 (15,2)
Hiperglikemia	4 (1,3)	16 (5,5)
Zmniejszona liczba neutrofilii	2 (0,7)	26 (9,0)
Trombocytopenia	2 (0,7)	16 (5,5)
Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3		
Anemia	36 (12,0)	78 (26,9)
Nudności	1 (0,3)	6 (2,1)
Zmęczenie	4 (1,3)	4 (1,4)
Wymioty	2 (0,7)	7 (2,4)
Zmniejszony apetyt	1 (0,3)	2 (0,7)
Zaparcia	0 (0)	1 (0,3)
Gorączka	1 (0,3)	0 (0)
Zakażenie dróg moczowych	15 (5,0)	8 (2,8)
Astenia	7 (2,3)	3 (1,0)
Ból pleców	4 (1,3)	2 (0,7)
Biegunka	3 (1,0)	4 (1,4)
Ból stawów	1 (0,3)	0 (0)
Ból brzucha	3 (1,0)	3 (1,0)
Duszność	5 (1,7)	1 (0,3)
Ból głowy	1 (0,3)	0 (0)
Hipoalbuminemia	4 (1,3)	4 (1,4)
Kaszel	1 (0,3)	1 (0,3)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	4 (1,3)	1 (0,3)
Bezsenność	0 (0)	1 (0,3)
Obrzęki obwodowe	1 (0,3)	0 (0)
Hipokaliemia	8 (2,7)	7 (2,4)
Niedoczynność tarczycy	1 (0,3)	0 (0)
Ból kończyny	2 (0,7)	2 (0,7)
Wysypka	3 (1,0)	0 (0)
Świąd	0 (0)	1 (0,3)
Ból miednicy	1 (0,3)	3 (1,0)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	2 (0,7)	2 (0,7)
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej	2 (0,7)	0 (0)
Zapalenie jamy ustnej	1 (0,3)	3 (1,0)
Neutropenia	3 (1,0)	26 (9,0)
Hiperglikemia	1 (0,3)	3 (1,0)
Zmniejszona liczba neutrofilii	1 (0,3)	12 (4,1)

Punkt końcowy	Cemiplimab, N=300 n (%)	Chemioterapia, N=290 n (%)
Trombocytopenia	1 (0,3)	9 (3,1)
Zidentyfikowane przez sponsora zdarzenia niepożądane związane z odpornością		
Łącznie	47 (15,7)	2 (0,7)
Niedoczynność tarczycy	18 (6,0)	0 (0)
Nadczynność tarczycy	9 (3,0)	0 (0)
Immunologiczne zapalenie wątroby	4 (1,3)	0 (0)
Zapalenie płuc	4 (1,3)	1 (0,3)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	3 (1,0)	0 (0)
Wysypka	3 (1,0)	0 (0)
Zidentyfikowane przez sponsora zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3		
Łącznie	16 (5,3)	2 (0,7)
Niedoczynność tarczycy	1 (0,3)	0 (0)
Nadczynność tarczycy	0 (0)	0 (0)
Immunologiczne zapalenie wątroby	4 (1,3)	0 (0)
Zapalenie płuc	2 (0,7)	1 (0,3)
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	3 (1,0)	0 (0)
Wysypka	1 (0,3)	0 (0)
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		
Zmęczenie	32 (10,7)	39 (13,4)
Nudności	28 (9,3)	87 (30,0)
Anemia	22 (7,3)	106 (36,6)
Astenia	22 (7,3)	33 (11,4)
Zmniejszony apetyt	22 (7,3)	28 (9,7)
Biegunka	20 (6,7)	17 (9,3)
Niedoczynność tarczycy	18 (6,0)	0 (0)
Bóle stawów	17 (5,7)	3 (1,0)
Wymioty	17 (5,7)	53 (18,3)
Świąd	15 (5,0)	9 (3,1)
Wysypka	15 (5,0)	14 (4,8)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	8 (2,7)	15 (5,2)
Gorączka	8 (2,7)	29 (10,0)
Zapalenie jamy ustnej	8 (2,7)	22 (7,6)
Neutropenia	6 (2,0)	43 (14,8)
Zaparcia	5 (1,7)	23 (7,9)
Trombocytopenia	1 (0,3)	16 (5,5)
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3		
Zmęczenie	2 (0,7)	3 (1,0)
Nudności	0 (0)	3 (1,0)
Anemia	11 (3,7)	62 (21,4)
Astenia	2 (0,7)	2 (0,7)

Punkt końcowy	Cemiplimab, N=300 n (%)	Chemioterapia, N=290 n (%)
Zmniejszony apetyt	0 (0)	1 (0,3)
Biegunka	1 (0,3)	3 (1,0)
Niedoczynność tarczycy	1 (0,3)	0 (0)
Bóle stawów	0 (0)	0 (0)
Wymioty	0 (0)	4 (1,4)
Świąd	0 (0)	0 (0)
Wysypka	3 (1,0)	0 (0)
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	2 (0,7)	1 (0,3)
Gorączka	1 (0,3)	0 (0)
Zapalenie jamy ustnej	1 (0,3)	3 (1,0)
Neutropenia	3 (1,0)	25 (8,6)
Zaparcia	0 (0)	0 (0)
Trombocytopenia	0 (0)	9 (3,1)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie		
ZN łącznie	34 (11,3)	0 (0)
Ciężkie ZN (<i>serious</i>)	14 (4,7)	0 (0)
ZN stopnia ≥ 3 łącznie	29 (9,7)	0 (0)
Ciężkie ZN (<i>serious</i>) stopnia ≥ 3	14 (4,7)	0 (0)
ZN prowadzące do przerwania leczenia	12 (4,0)	0 (0)
ZN prowadzące do przerwania leczenia stopnia ≥ 3	12 (4,0)	0 (0)
ZN prowadzące do zgonu	0 (0)	0 (0)

6.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

W grupach cemiplimabu i chemioterapii obserwowano zbliżone częstości występowania: zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=0,71 [95%CI: 0,42; 1,23], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na), ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,15 [95%CI: 0,80; 1,64], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,10], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (OR=1,05 [95%CI: 0,72; 1,55], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na). Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie (OR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,99], p=0,04; RD=-0,08 [95%CI: -0,16; -0,00], p=0,04; NNH_{18,2 mies.}=na).

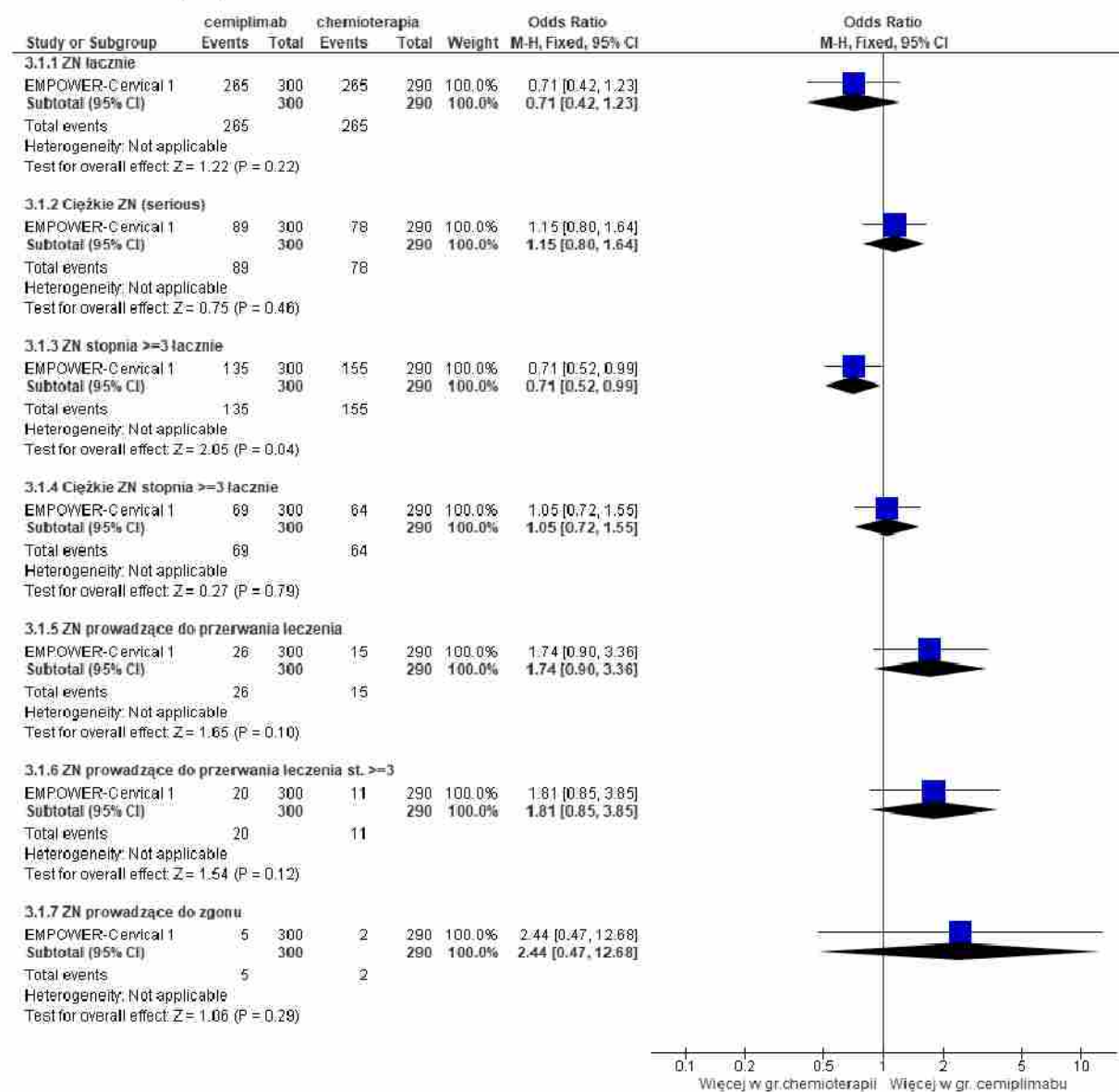
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 były porównywalne w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=1,74 [95%CI: 0,90; 3,36], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,81 [95%CI: 0,85; 3,85], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii (OR=2,44 [95%CI: 0,47; 12,68], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na).

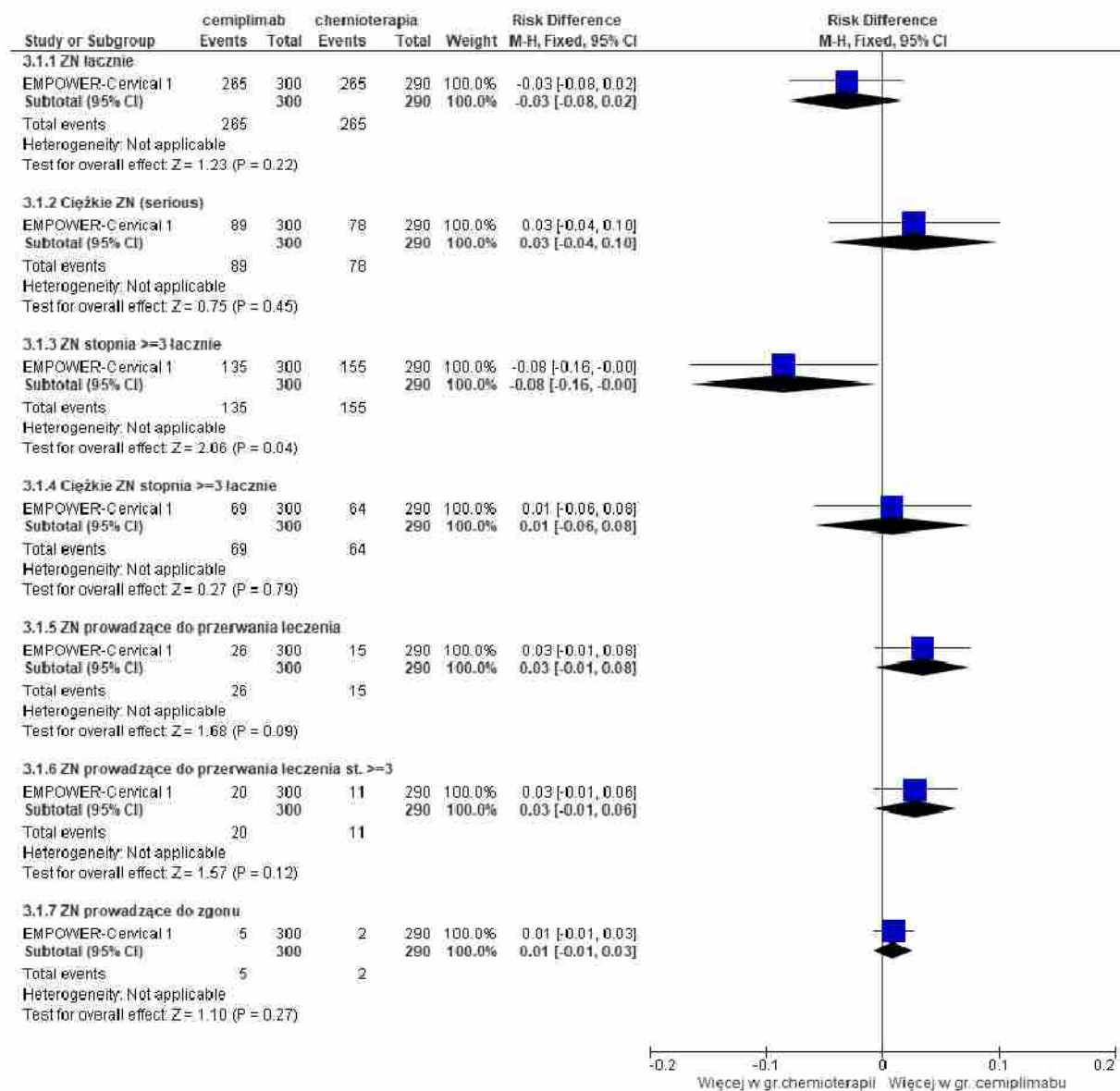
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane łącznie: CEMI vs CHEM.

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

Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane łącznie: CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane łącznie: CEMI vs CHEM (RD).



6.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

Stosowanie cemiplimabu było związane z istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (OR=0,30 [95%CI: 0,21; 0,43], $p<0,00001$; RD=-0,25 [95%CI: -0,32; -0,18], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem łącznie (OR=0,25 [95%CI: 0,17; 0,38], $p<0,00001$; RD=-0,26 [95%CI: -0,33; -0,19], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na).

W grupach cemiplimabu i chemioterapii obserwowano zbliżone częstości występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,71 [95%CI: 0,42; 1,22], $p=ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych

stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem (OR=0,63 [95%CI: 0,35; 1,16], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,01], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na).

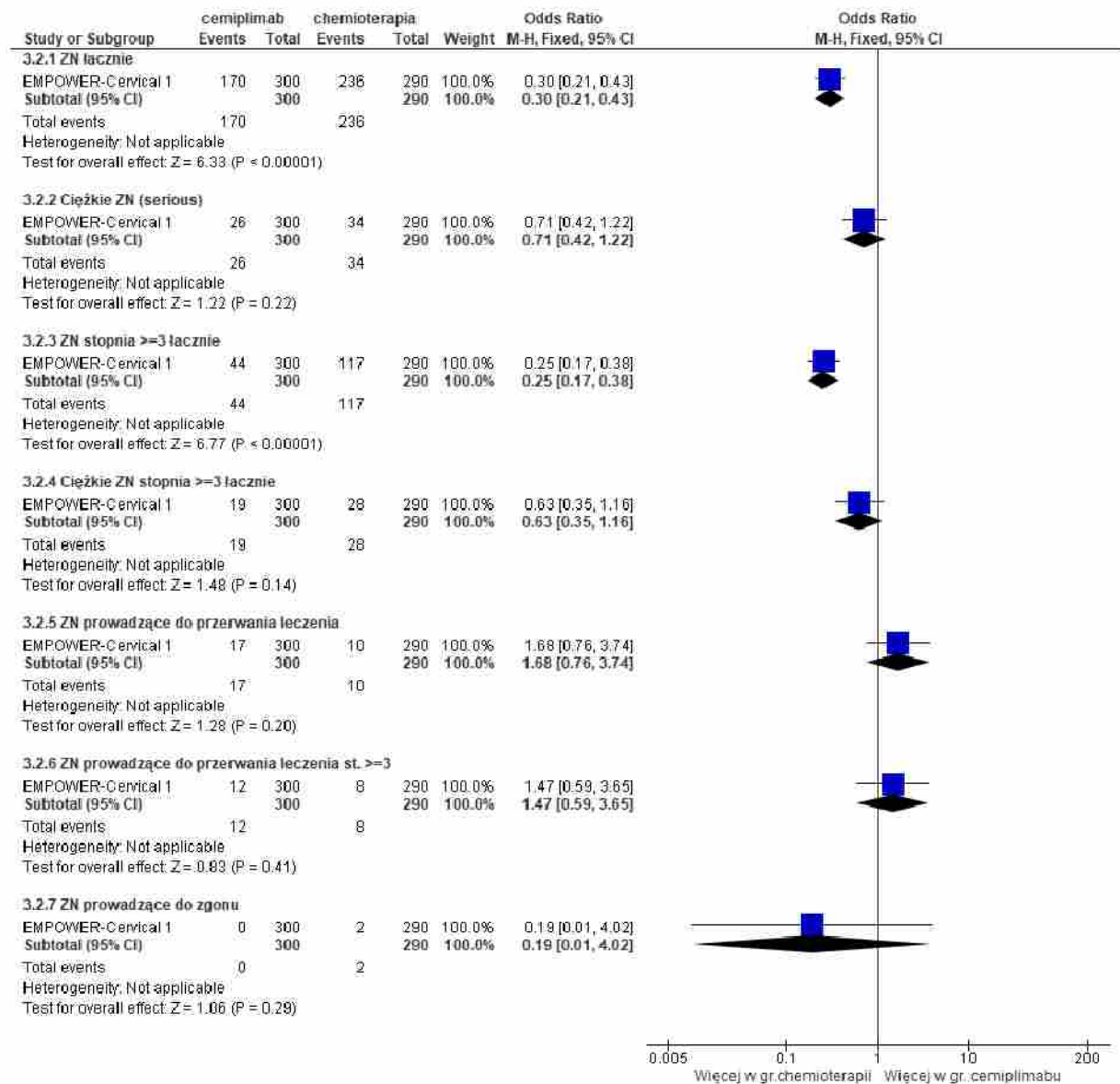
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 były porównywalne w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=1,68 [95%CI: 0,76; 3,74], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,47 [95%CI: 0,59; 3,65], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii (OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,02], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na).

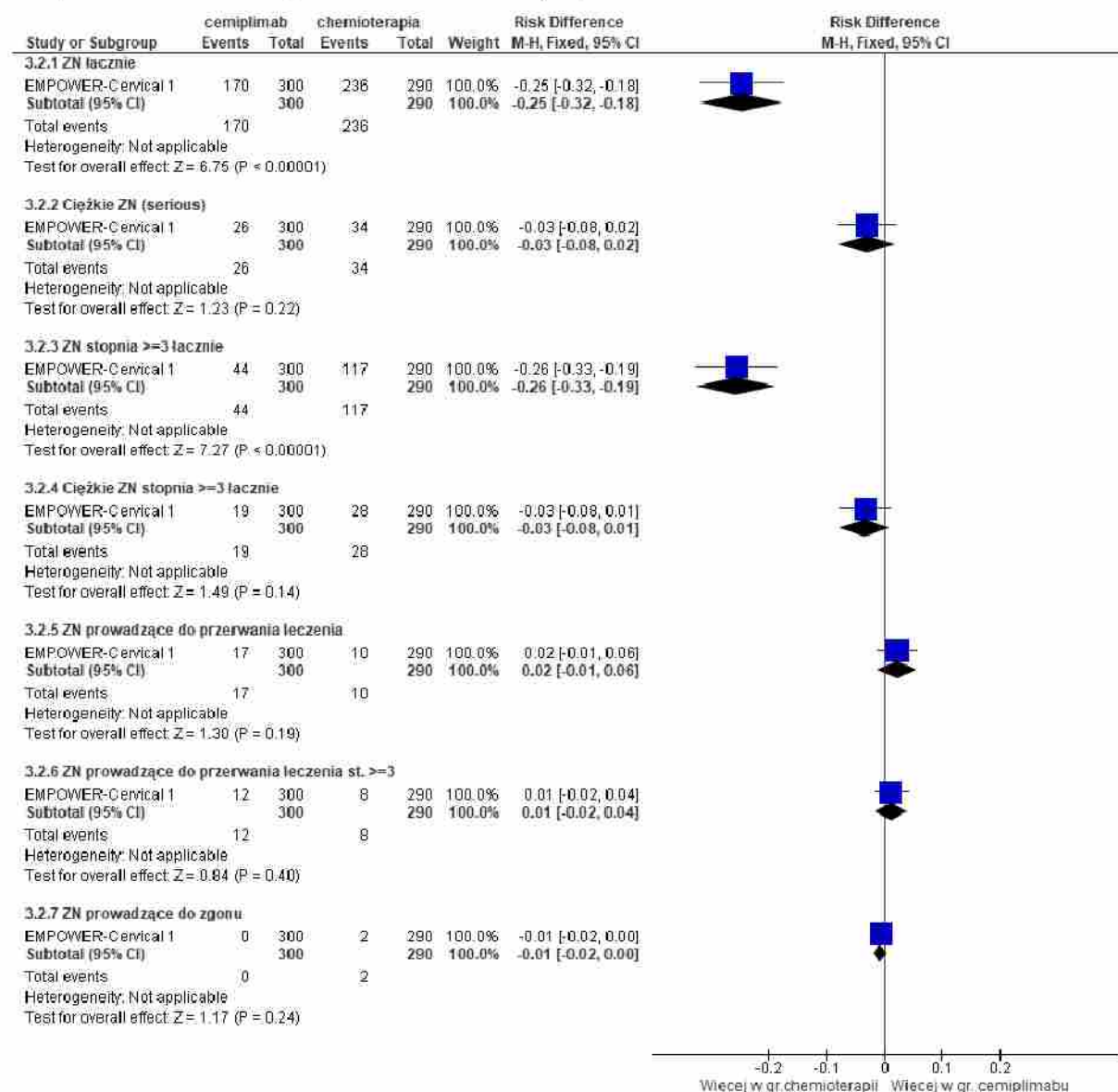
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie: CEM1 vs CHEM.

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 (serious)	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

Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie: CEM1 vs CHEM (OR).



Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie: CEMI vs CHEM (RD).



6.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie cemiplimabu istotnie statystycznie częściej niż w grupie chemioterapii obserwowano: ból stawów, niedoczynność tarczycy i ból kończyny (odpowiednio: OR=4,06 [95%CI: 1,83; 9,00], p=0,0005; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p=0,0005; NNH_{18,2 mies.}=13 [95%CI: 8; 27]; OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p<0,0001; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=2,58 [95%CI: 1,06; 6,27], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,004; 0,07], p=0,03; NNH_{18,2 mies.}=27 [95%CI: 14; 270]).

Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania:

- anemii (OR=0,42 [95%CI: 0,29; 0,59], p<0,00001; RD=-0,19 [95%CI: -0,27; -0,12], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);

- nudności (OR=0,45 [95%CI: 0,31; 0,65], p<0,0001; RD=-0,15 [95%CI: -0,22; -0,08], p<0,0001; NNH_{18,2 mies.}=na);
- wymiotów (OR=0,62 [95%CI: 0,41; 0,94], p=0,02; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,01], p=0,02; NNH_{18,2 mies.}=na);
- gorączki (OR=0,50 [95%CI: 0,32; 0,78], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p=0,002; NNH_{18,2 mies.}=na);
- neutropenii (OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,27], p<0,00001; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,09], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);
- hiperglikemii (OR=0,23 [95%CI: 0,08; 0,70], p=0,01; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,005; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zmniejszonej liczby neutrofilii (OR=0,07 [95%CI: 0,02; 0,29], p=0,0003; RD=-0,08 [95%CI: -0,12; -0,05], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);
- trombocytopenii (OR=0,11 [95%CI: 0,03; 0,50], p=0,004; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0006; NNH_{18,2 mies.}=na).

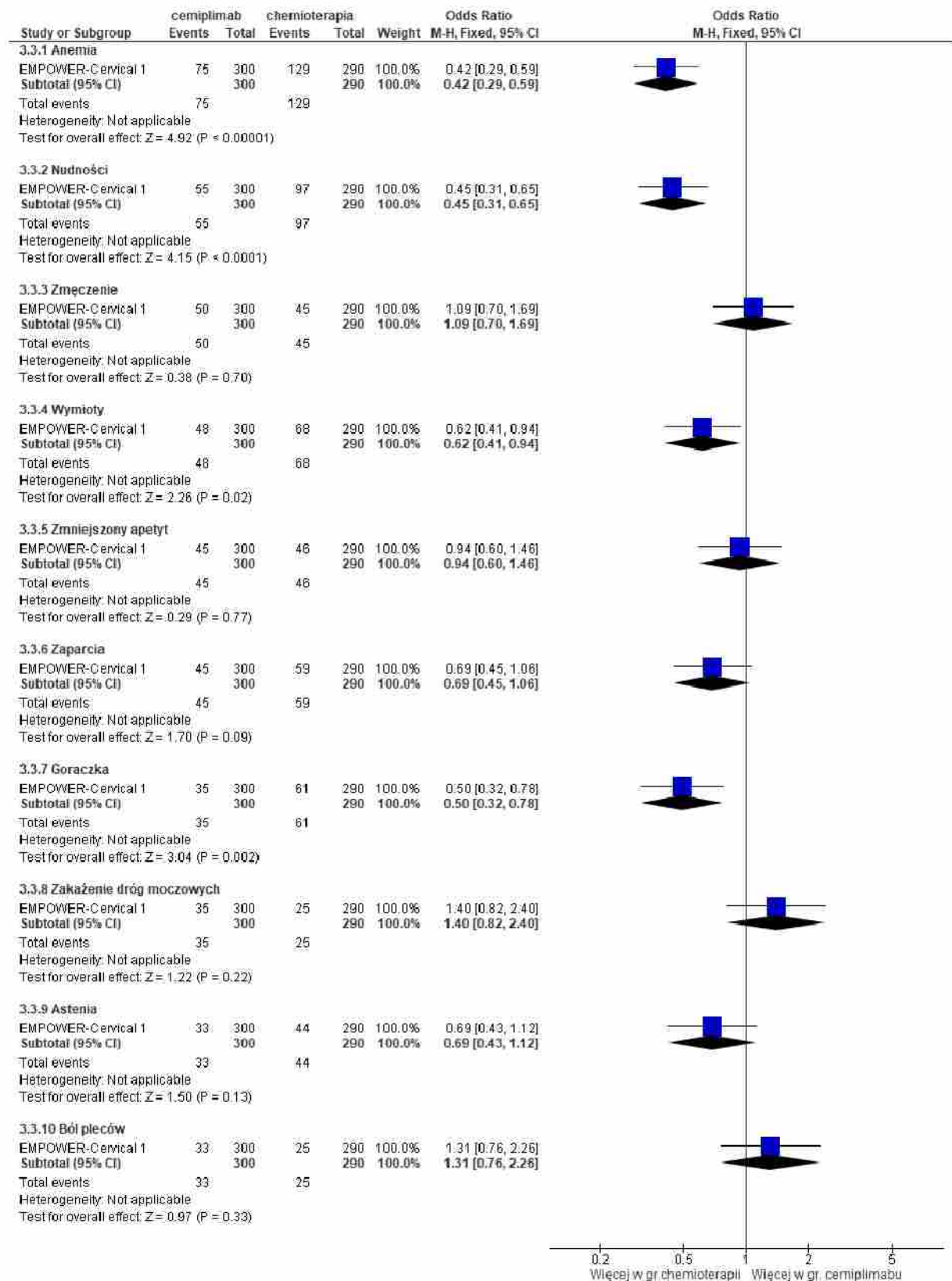
Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii.

Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane: CEMI vs CHEM.

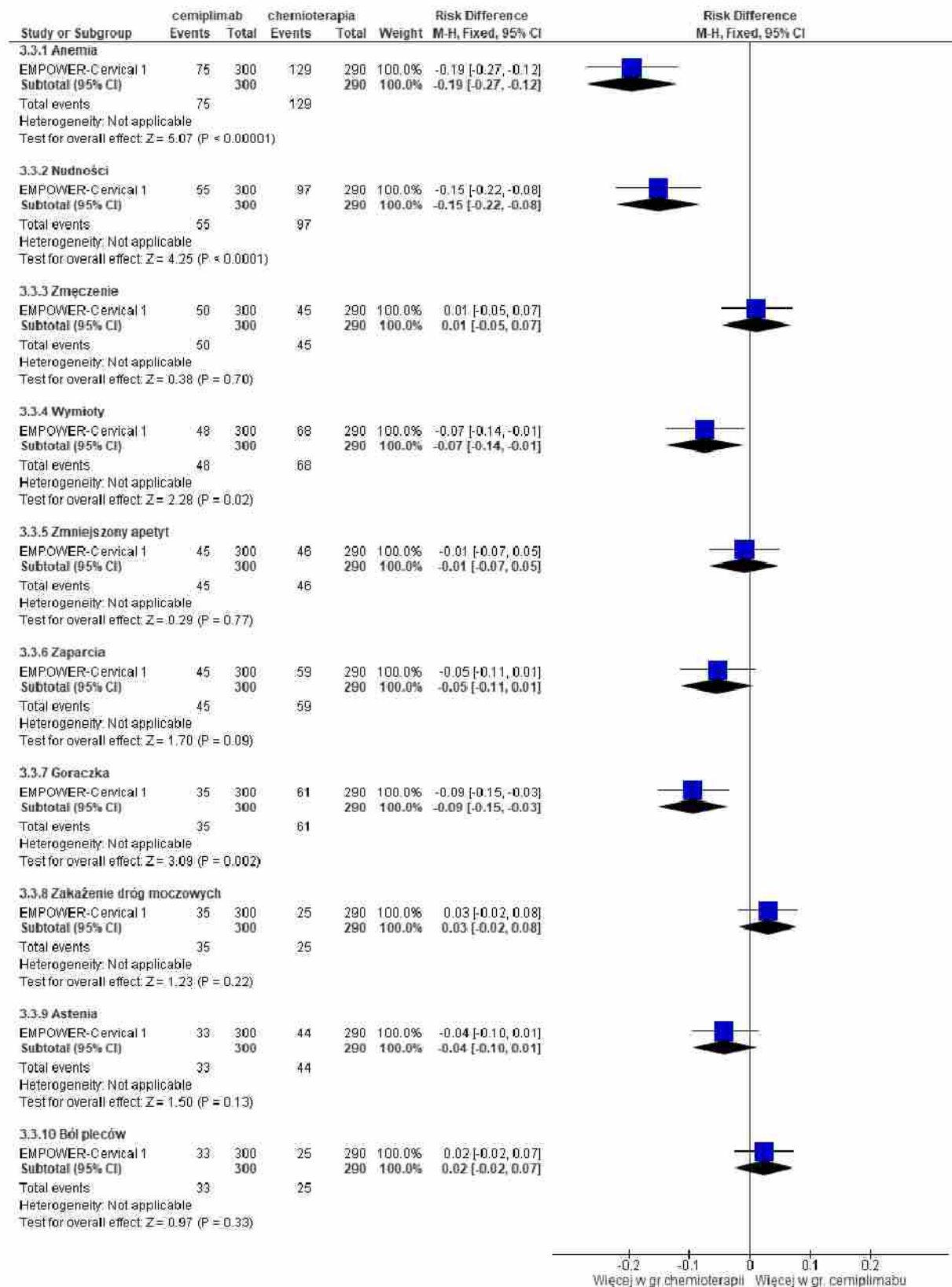
Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	300 /290	0,42 [0,29; 0,59]	<0,00001	-0,19 [-0,27; -0,12]	<0,00001	na
Nudności	300 /290	0,45 [0,31; 0,65]	<0,0001	-0,15 [-0,22; -0,08]	<0,0001	na
Zmęczenie	300 /290	1,09 [0,70; 1,69]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na
Wymioty	300 /290	0,62 [0,41; 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]

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
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
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
Bezesenność	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

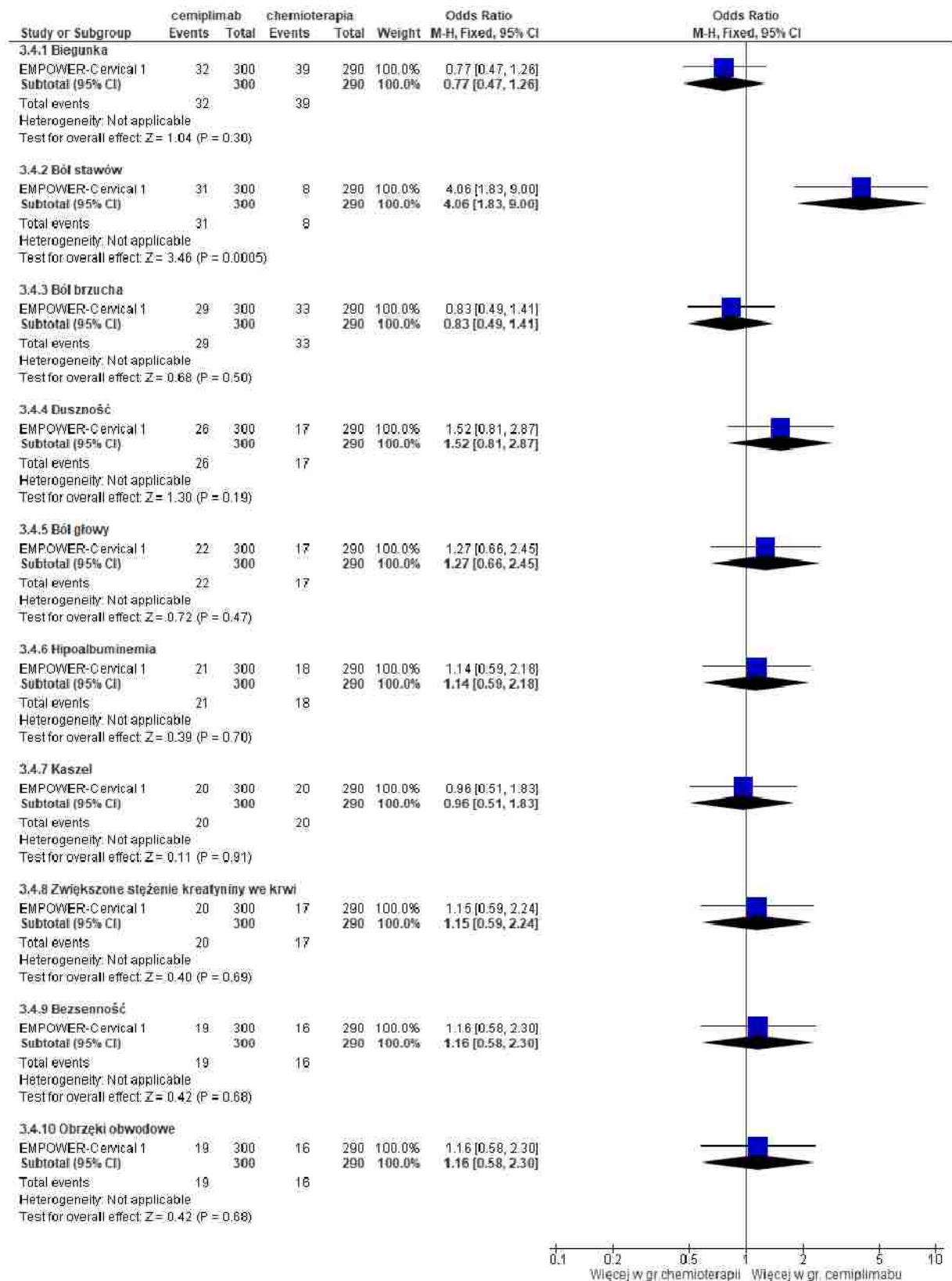
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).



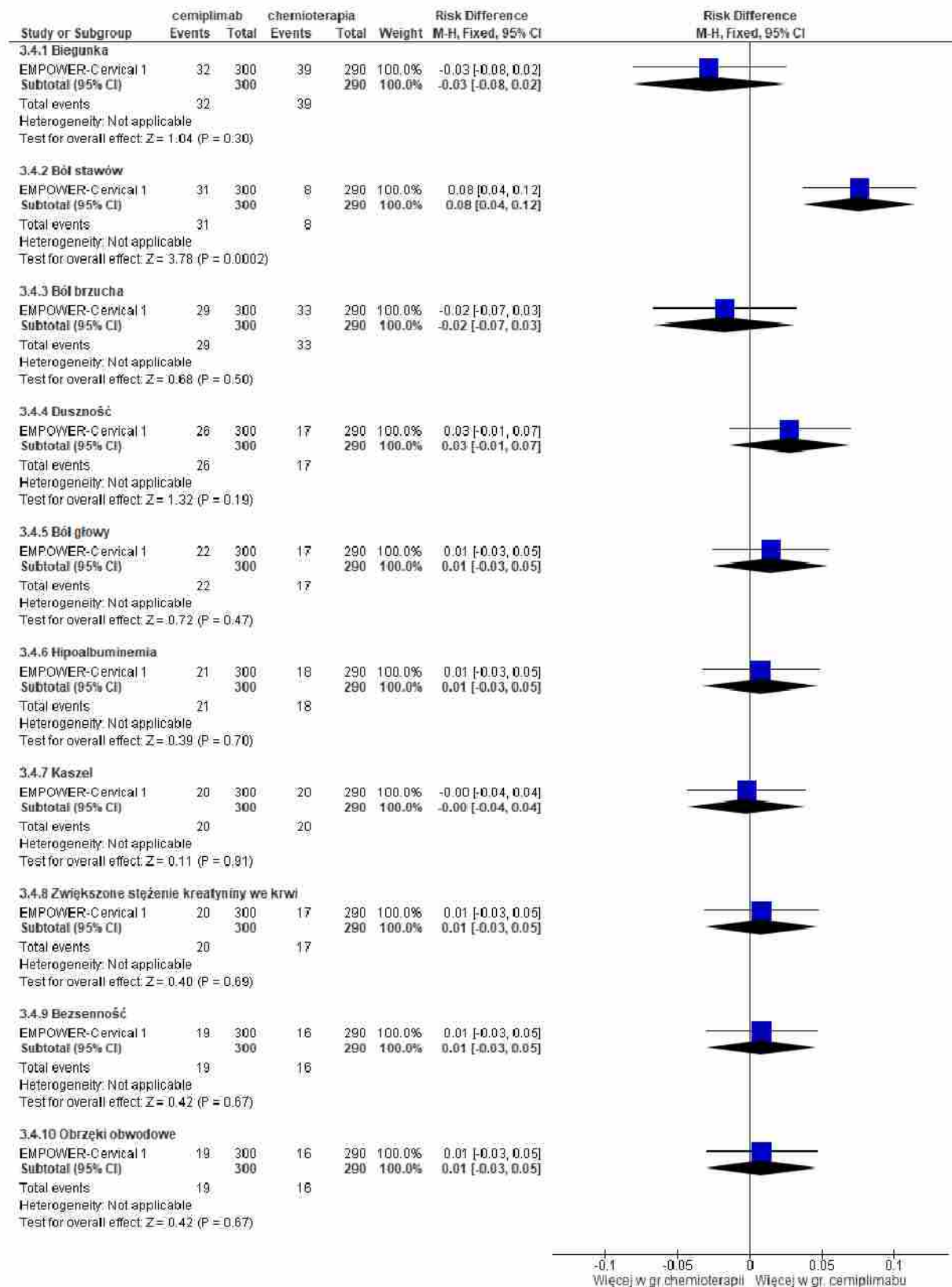
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).



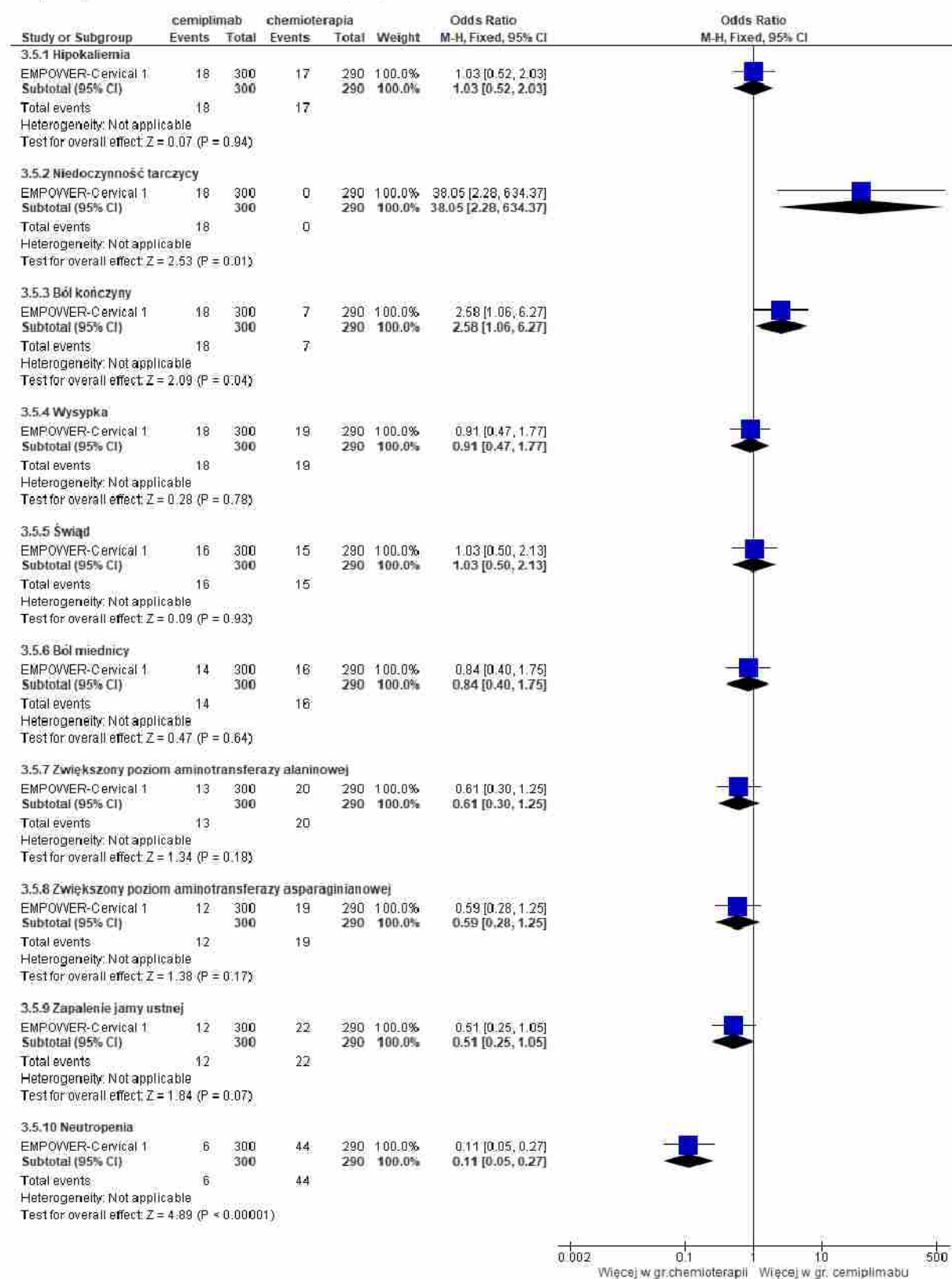
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).



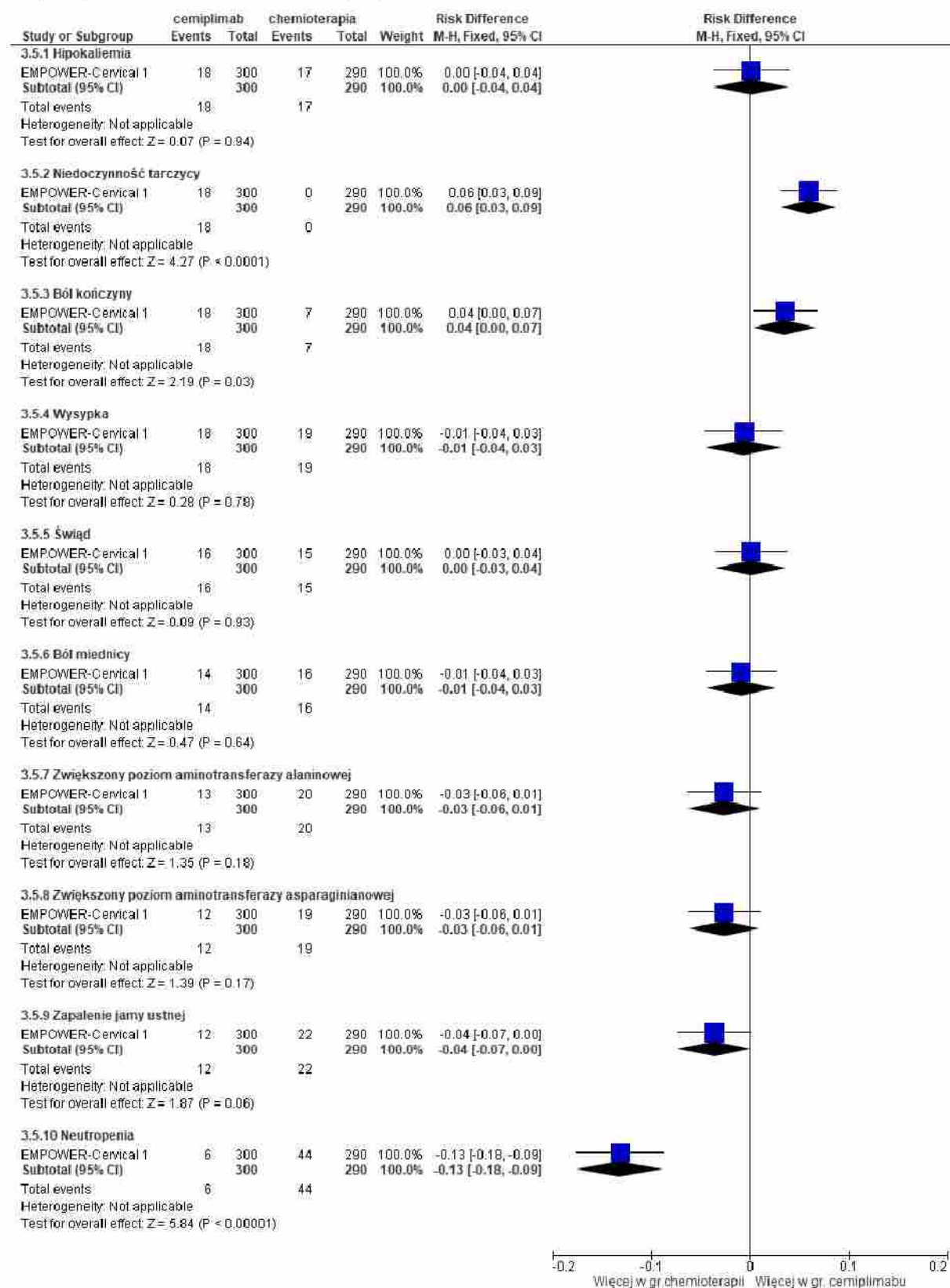
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).



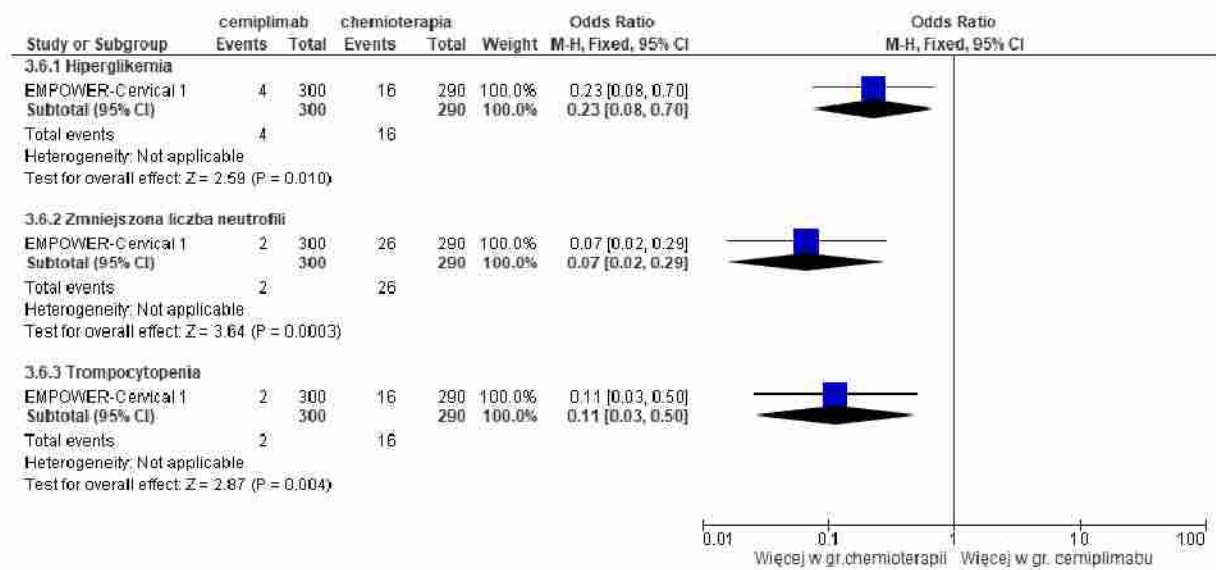
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3: CEMI vs CHEM (OR).



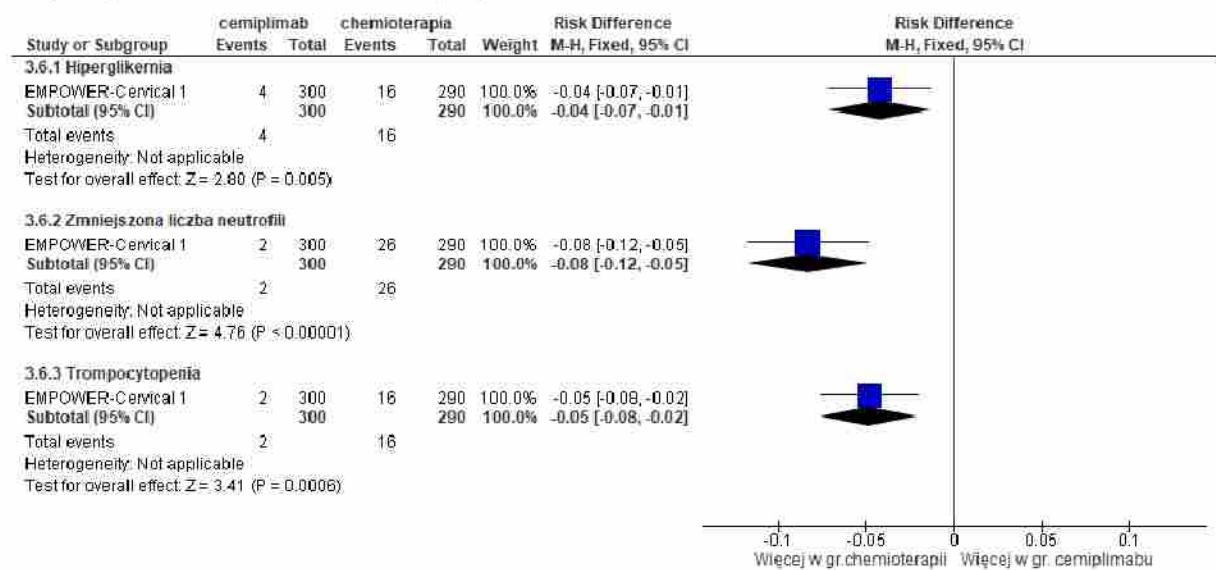
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3: CEMI vs CHEM (RD).



Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 4: CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 4: CEMI vs CHEM (RD).



6.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością występowania anemii (OR=0,37 [95%CI: 0,24; 0,57], $p < 0,00001$; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], $p < 0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na), neutropenii (OR=0,10 [95%CI: 0,03; 0,34], $p = 0,0002$; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,04], $p < 0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na), zmniejszonej liczby neutrofilii (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,60], $p = 0,01$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], $p = 0,002$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz trombocytopenii (OR=0,10 [95%CI: 0,01; 0,83], $p = 0,03$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], $p = 0,01$; NNH_{18,2 mies.}=na).

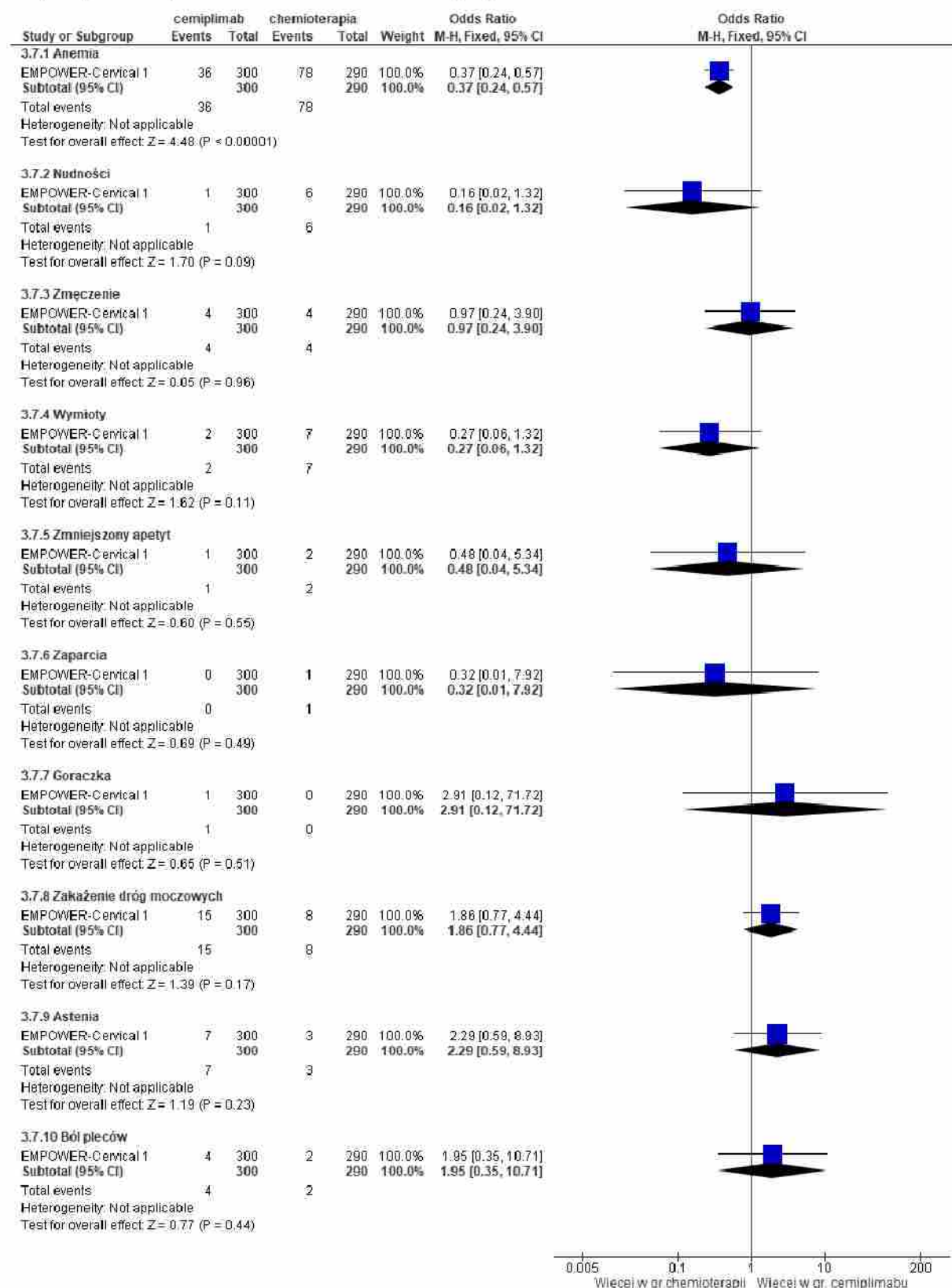
Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii.

Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM.

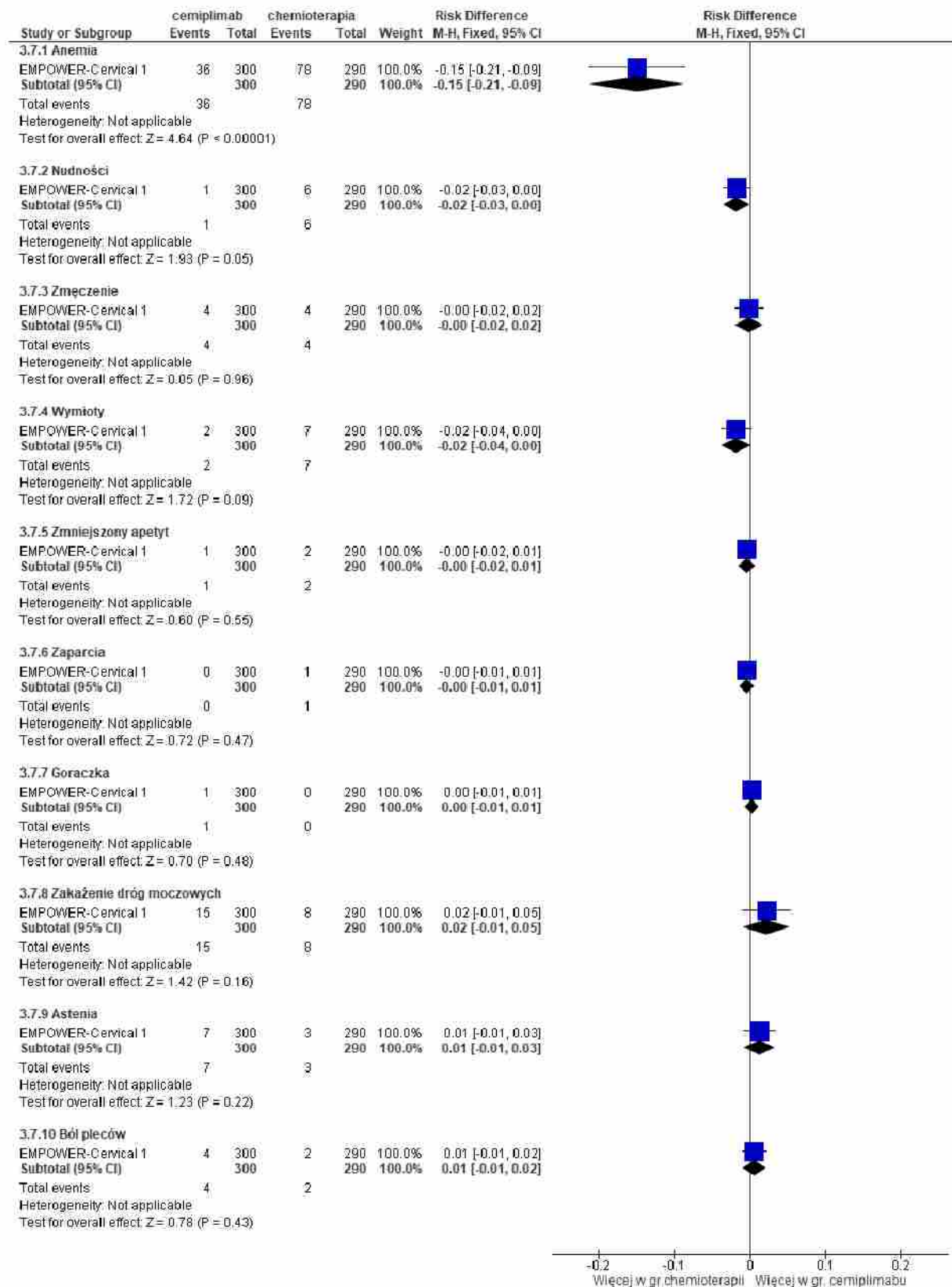
Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Anemia	300 /290	0,37 [0,24; 0,57]	<0,00001	-0,15 [-0,21; -0,09]	<0,00001	na
Nudności	300 /290	0,16 [0,02; 1,32]	ns	-0,02 [-0,03; 0,0003]	ns	na
Zmęczenie	300 /290	0,97 [0,24; 3,90]	ns	-0,0005 [-0,02; 0,02]	ns	na
Wymioty	300 /290	0,27 [0,06; 1,32]	ns	-0,02 [-0,04; 0,002]	ns	na
Zmniejszony apetyt	300 /290	0,48 [0,04; 5,34]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zaparcia	300 /290	0,32 [0,01; 7,92]	ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Gorączka	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zakażenie dróg moczowych	300 /290	1,86 [0,77; 4,44]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Astenia	300 /290	2,29 [0,59; 8,93]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Ból pleców	300 /290	1,95 [0,35; 10,71]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Biegunka	300 /290	0,72 [0,16; 3,26]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
Ból stawów	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból brzucha	300 /290	0,97 [0,19; 4,83]	ns	-0,0003 [-0,02; 0,02]	ns	na
Duszność	300 /290	4,90 [0,57; 42,18]	ns	0,01 [-0,003; 0,03]	ns	na
Ból głowy	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Hipoalbuminemia	300 /290	0,97 [0,24; 3,90]	ns	-0,0005 [-0,02; 0,02]	ns	na
Kaszel	300 /290	0,97 [0,06; 15,53]	ns	-0,0001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	300 /290	3,91 [0,43; 35,15]	ns	0,01 [-0,005; 0,02]	ns	na
Bezsenność	300 /290	0,32 [0,01; 7,92]	ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Obrzęki obwodowe	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipokaliemia	300 /290	1,11 [0,40; 3,09]	ns	0,003 [-0,02; 0,03]	ns	na
Niedoczynność tarczycy	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból kończyny	300 /290	0,97 [0,14; 6,91]	ns	-0,0002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Wysypka	300 /290	6,84 [0,35; 132,91]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
Świąd	300 /290	0,32 [0,01; 7,92]	ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Ból miednicy	300 /290	0,32 [0,03; 3,09]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	300 /290	0,97 [0,14; 6,91]	ns	-0,0002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej	300 /290	4,87 [0,23; 101,79]	ns	0,01 [-0,005; 0,02]	ns	na
Zapalenie jamy ustnej	300 /290	0,32 [0,03; 3,09]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Neutropenia	300 /290	0,10 [0,03; 0,34]	0,0002	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,00001	na
Hiperglikemia	300 /290	0,32 [0,03; 3,09]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofilii	300 /290	0,08 [0,01; 0,60]	0,01	-0,04 [-0,06; -0,01]	0,002	na
Trombocytopenia	300 /290	0,10 [0,01; 0,83]	0,03	-0,03 [-0,05; -0,01]	0,01	na

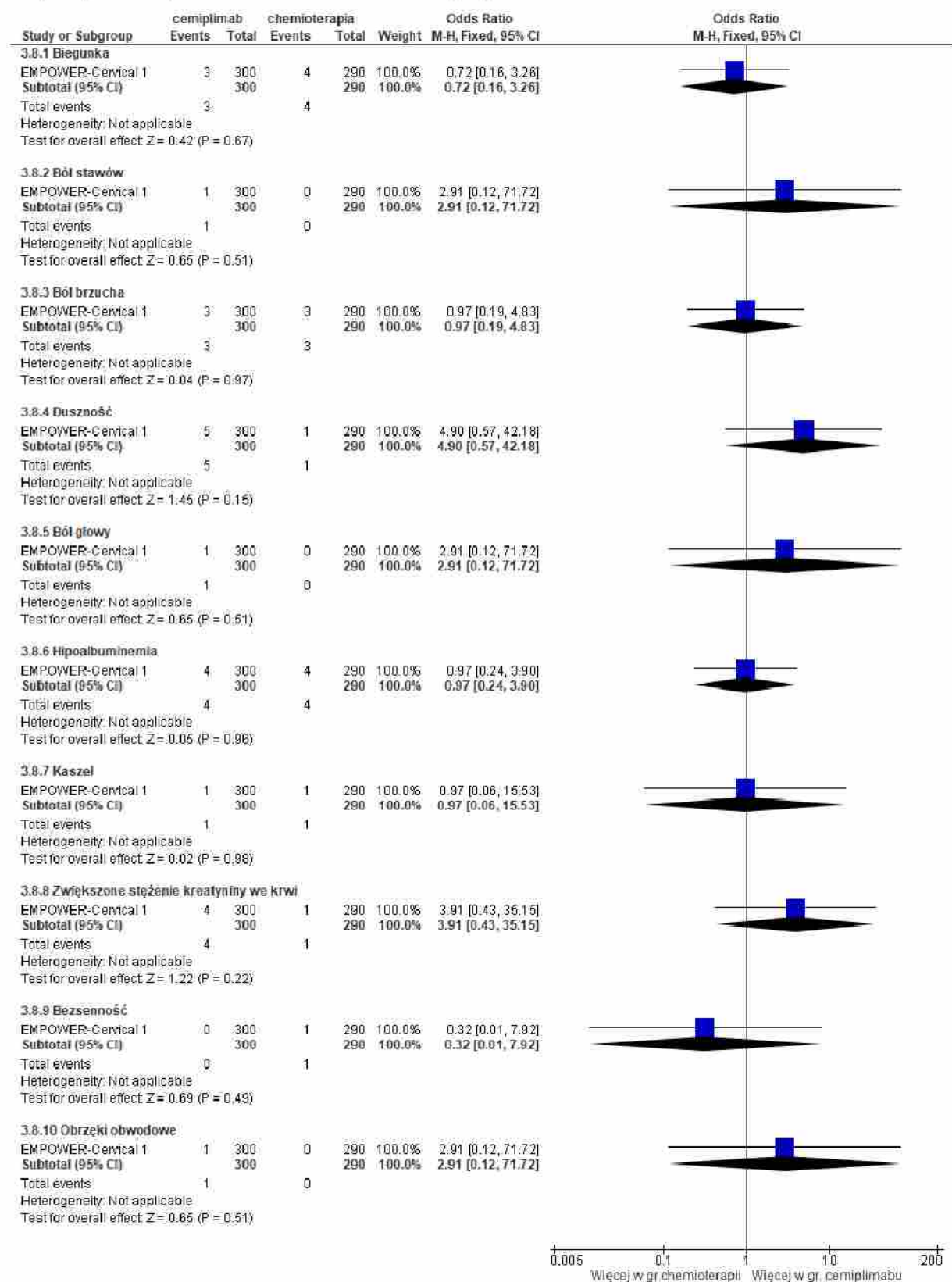
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).



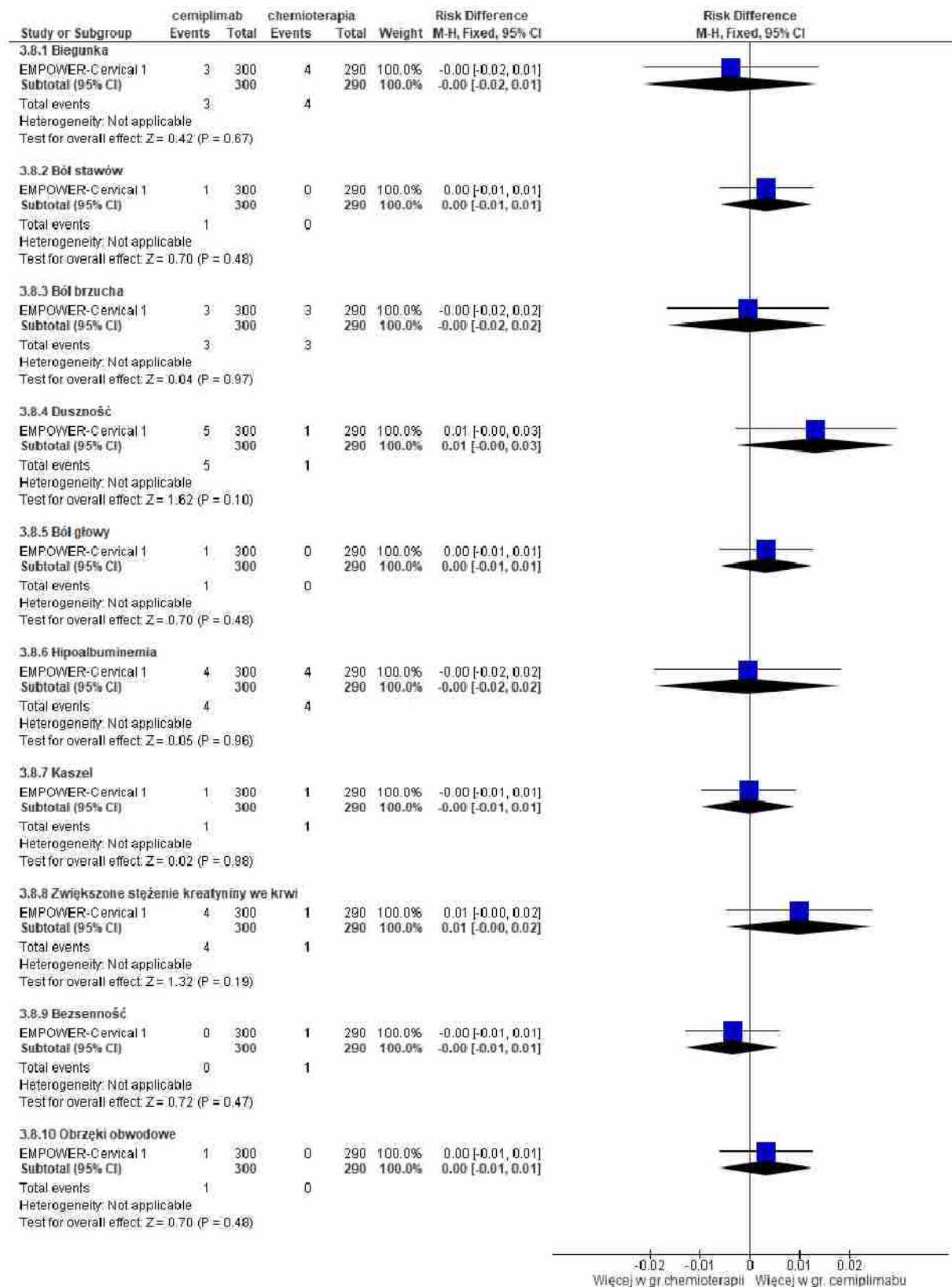
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).



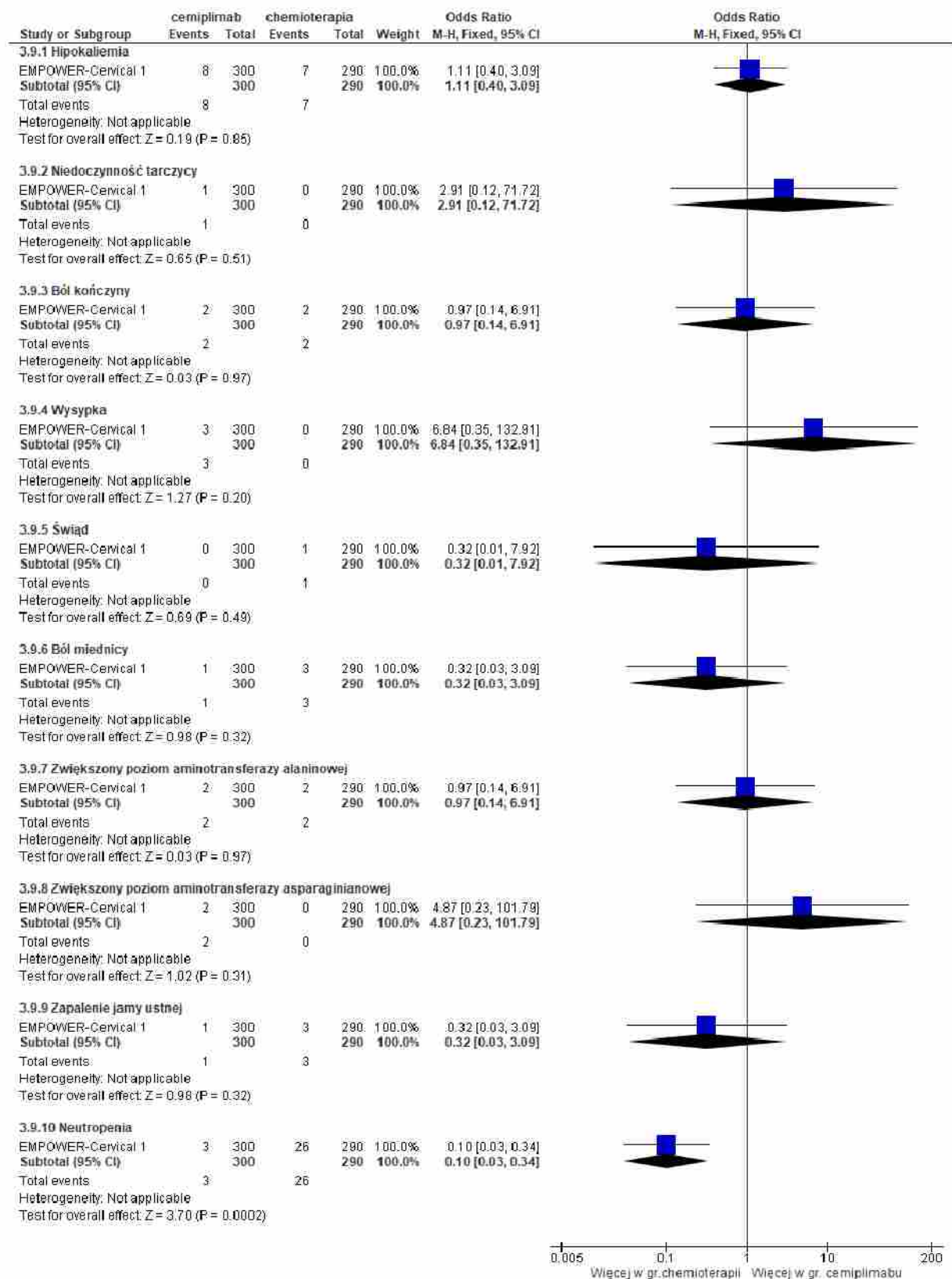
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).



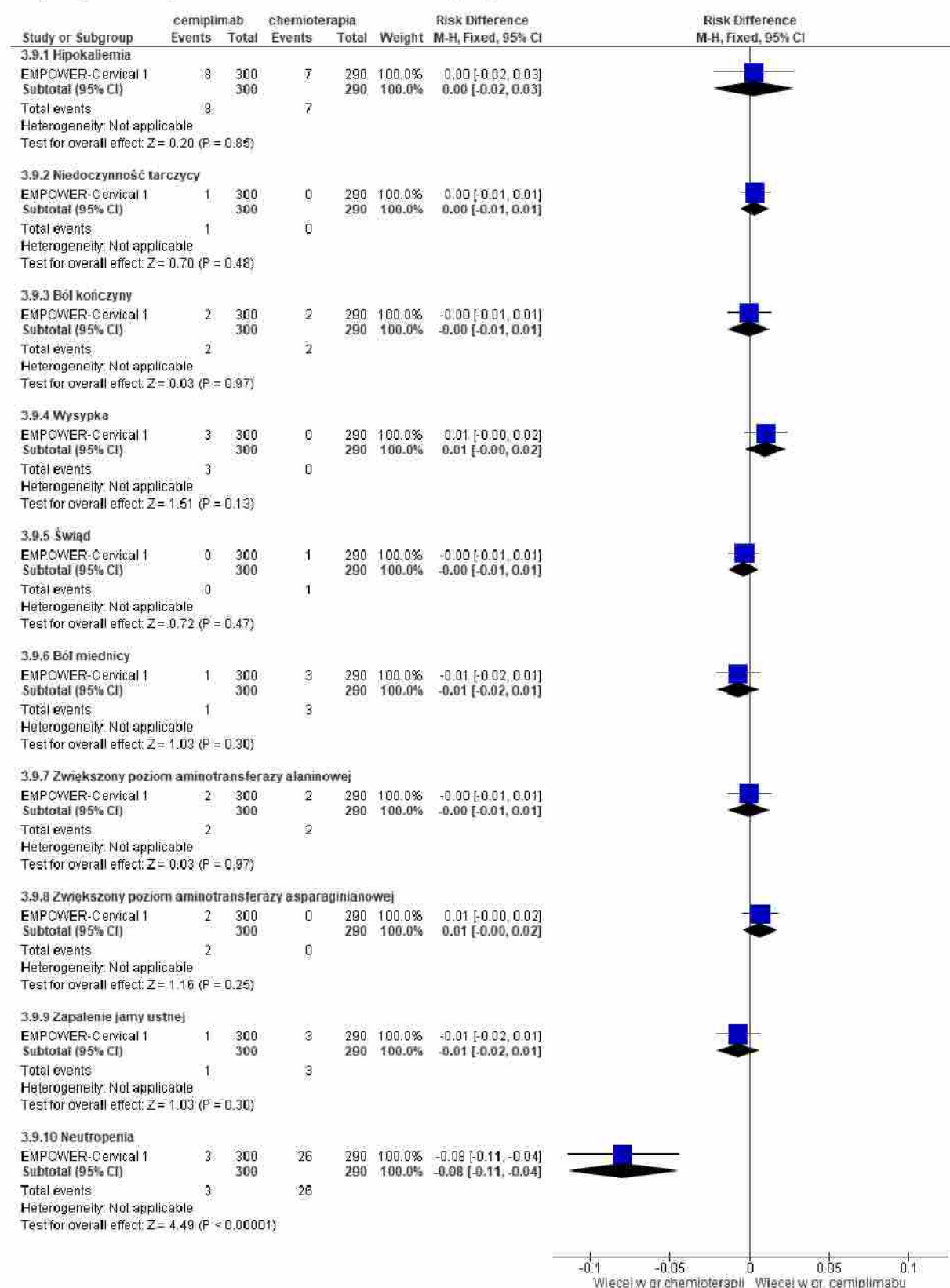
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).



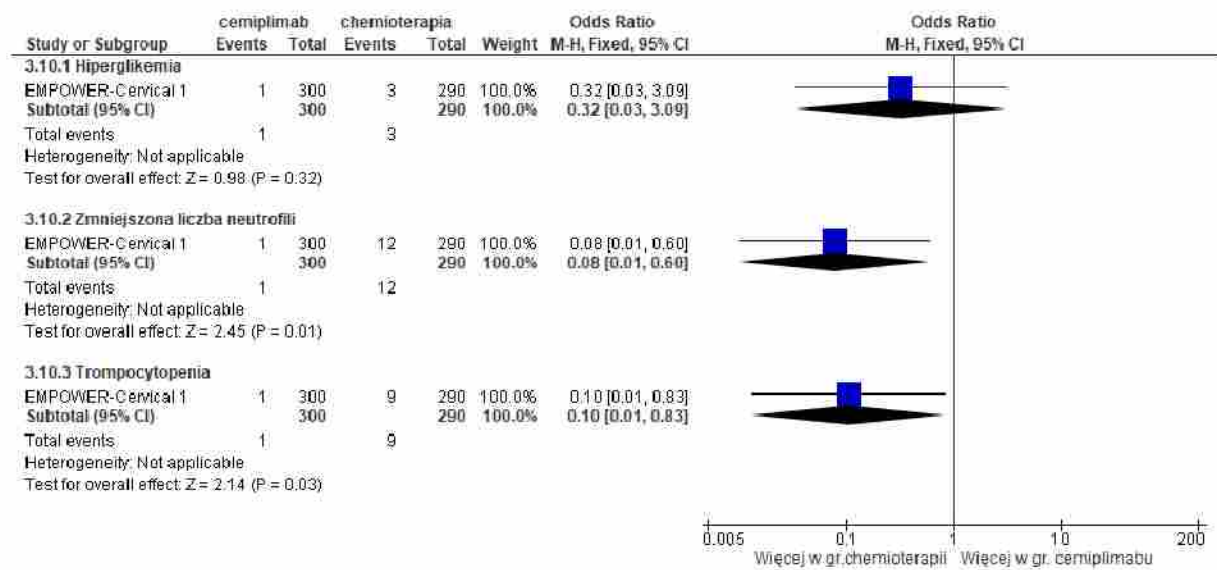
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 3: CEMI vs CHEM (OR).



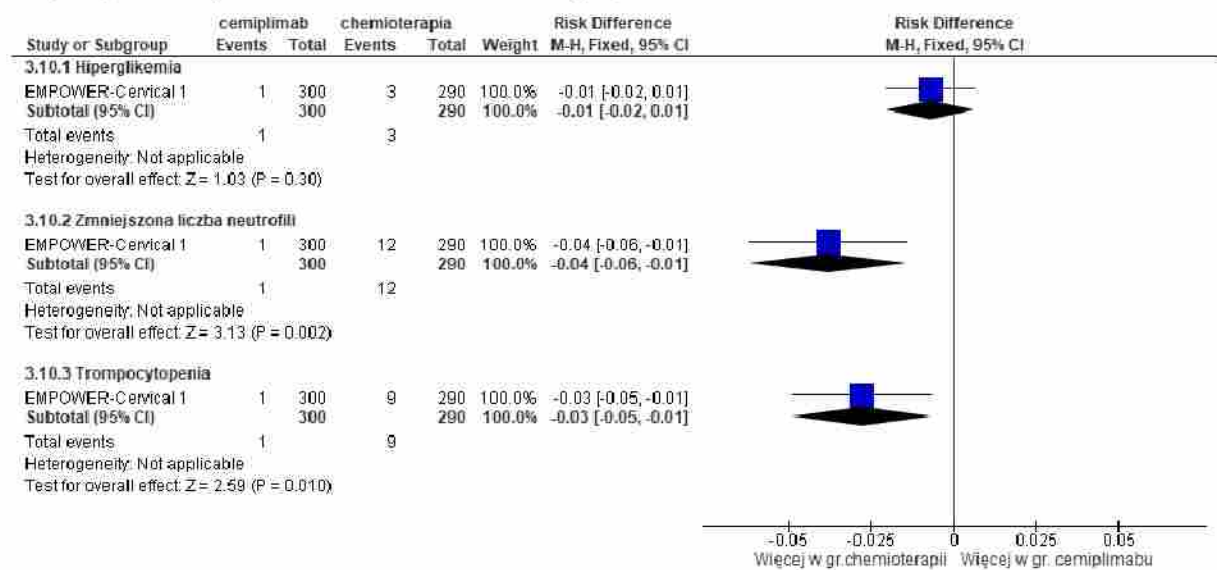
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 3: CEMI vs CHEM (RD).



Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 4: CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 4: CEMI vs CHEM (RD).



6.5 Zdarzenia niepożądane związane z odpornością

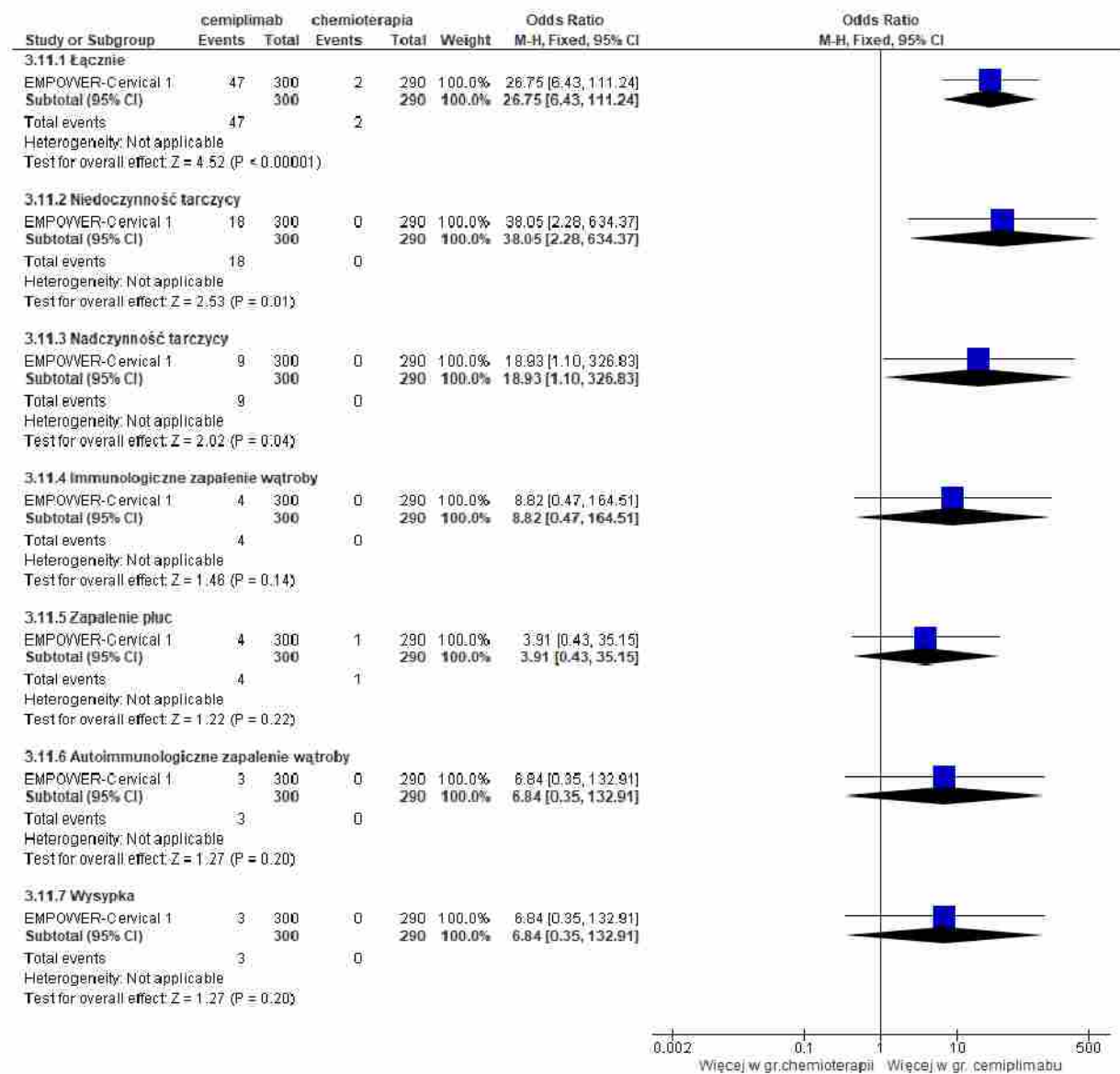
Zdarzenia niepożądane związane z odpornością łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii (OR=26,75 [95%CI: 6,43; 111,24], $p < 0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,19], $p < 0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=6 [95%CI: 5; 9]). W grupie cemiplimabu obserwowano także istotnie statystycznie większe częstości występowania niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy (odpowiednio: OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], $p = 0,01$; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], $p < 0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=18,93 [95%CI: 1,10; 326,83], $p = 0,04$; RD=0,03 [0,01; 0,05], $p = 0,004$; NNH_{18,2 mies.}=33 [95%CI: 19; 103]). Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z odpornością (immunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie płuc,

autoimmunologiczne zapalenie wątroby, wysypka) występowały z porównywalnymi częstościami w obu grupach.

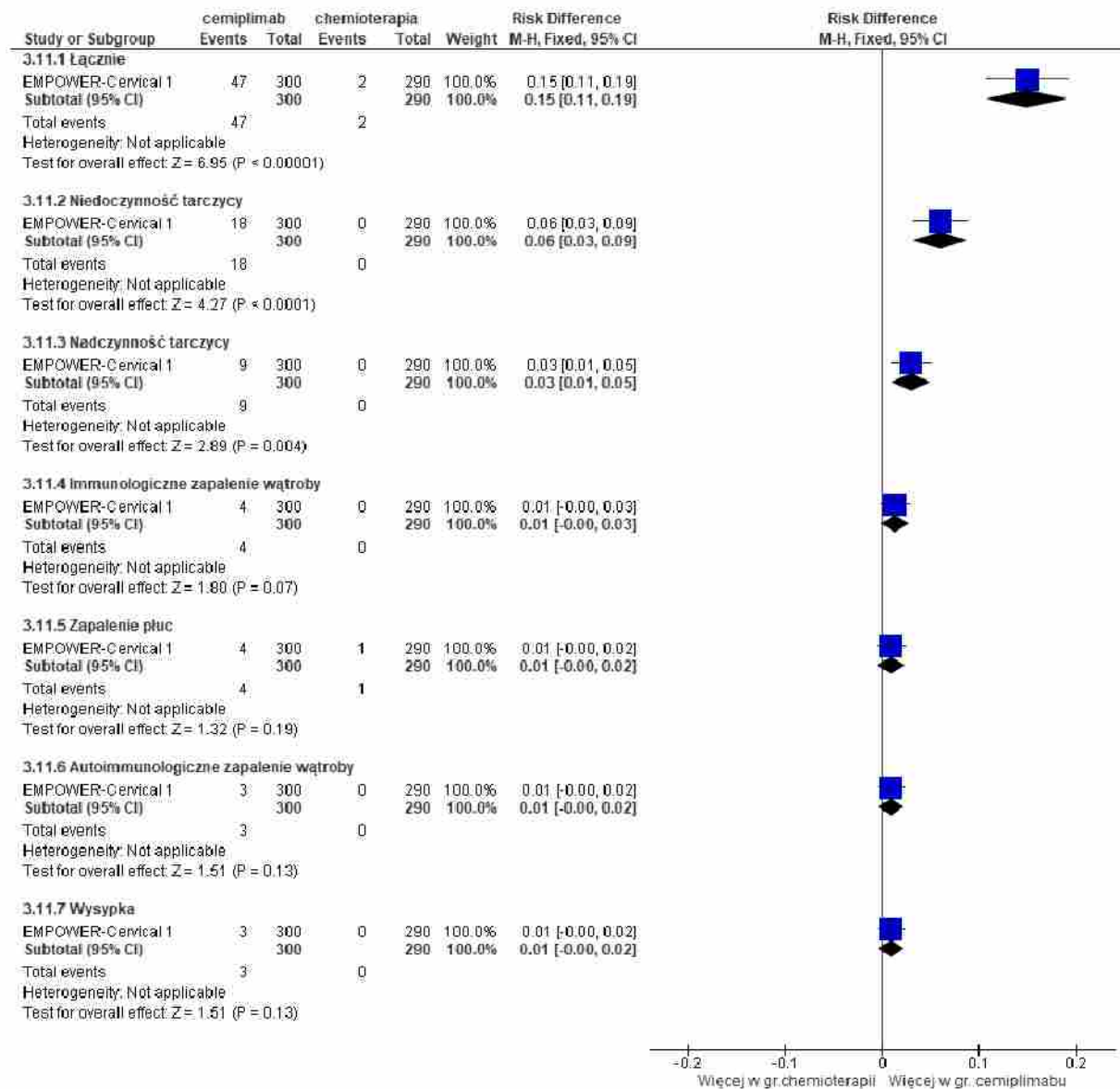
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością: CEMI vs CHEM.

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łącznie	300 /290	26,75 [6,43; 111,24]	<0,00001	0,15 [0,11; 0,19]	<0,00001	6 [5; 9]
Niedoczynność tarczycy	300 /290	38,05 [2,28; 634,37]	0,01	0,06 [0,03; 0,09]	<0,0001	16 [11; 30]
Nadczynność tarczycy	300 /290	18,93 [1,10; 326,83]	0,04	0,03 [0,01; 0,05]	0,004	33 [19; 103]
Immunologiczne zapalenie wątroby	300 /290	8,82 [0,47; 164,51]	ns	0,01 [-0,001; 0,03]	ns	na
Zapalenie płuc	300 /290	3,91 [0,43; 35,15]	ns	0,01 [-0,005; 0,02]	ns	na
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	300 /290	6,84 [0,35; 132,91]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
Wysypka	300 /290	6,84 [0,35; 132,91]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością: CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością: CEMI vs CHEM (RD).



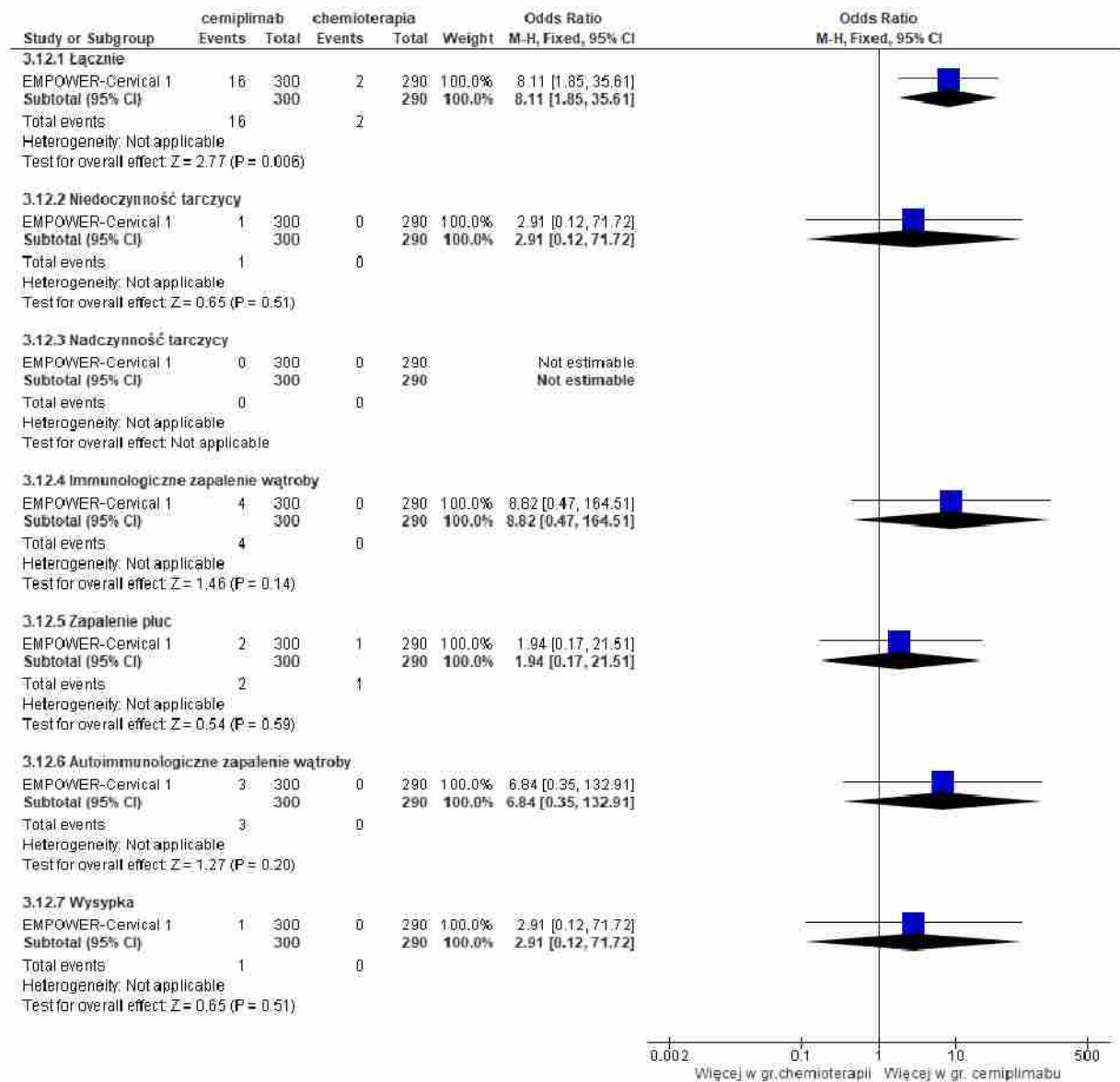
6.6 Zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3

Stosowanie cemiplimabu było związane z istotnie statystycznie większą niż w grupie chemioterapii częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością stopnia ≥ 3 łącznie (OR=8,11 [95%CI: 1,85; 35,61], $p=0,006$; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,0008$; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 13; 51]). Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością stopnia ≥ 3 były zbliżone w obu grupach.

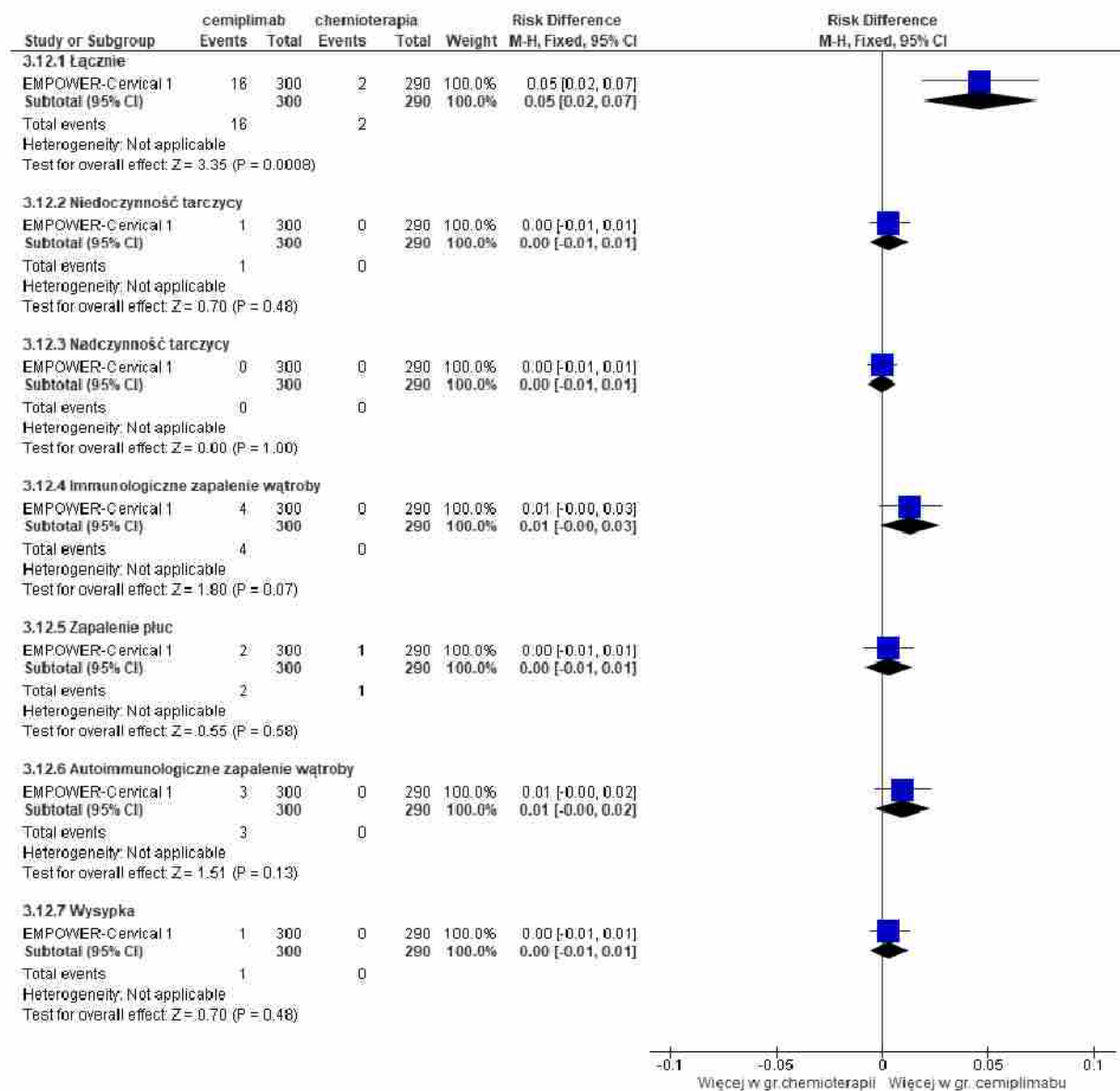
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM.

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Łącznie	300 /290	8,11 [1,85; 35,61]	0,006	0,05 [0,02; 0,07]	0,0008	21 [13; 51]
Niedoczynność tarczycy	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Nadczynność tarczycy	300 /290	-	-	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Immunologiczne zapalenie wątroby	300 /290	8,82 [0,47; 164,51]	ns	0,01 [-0,001; 0,03]	ns	na
Zapalenie płuc	300 /290	1,94 [0,17; 21,51]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	300 /290	6,84 [0,35; 132,91]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
Wysypka	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na

Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM (RD).



6.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie cemiplimabu z istotnie statystycznie większymi częstościami niż w grupie chemioterapii występowały niedoczynność tarczycy i bóle stawów (OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p<0,0001; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=5,75 [95%CI: 1,67; 19,83], p=0,006; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,002; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 13; 56]).

Stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania:

- nudności (OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,38], $p<0,00001$; RD=-0,21 [95%CI: -0,27; -0,14], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- anemii (OR=0,14 [95%CI: 0,08; 0,23], $p<0,00001$; RD=-0,29 [95%CI: -0,35; -0,23], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- wymiotów (OR=0,27 [95%CI: 0,15; 0,48], $p<0,00001$; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,07], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- gorączki (OR=0,25 [95%CI: 0,11; 0,55], $p=0,0006$; RD=-0,07 [95%CI: -0,11; -0,03], $p=0,0002$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zapalenia jamy ustnej (OR=0,33 [95%CI: 0,15; 0,76], $p=0,009$; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], $p=0,007$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- neutropenii (OR=0,12 [95%CI: 0,05; 0,28], $p<0,00001$; RD=-0,13 [95%CI: -0,17; -0,08], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zaparcie (OR=0,20 [95%CI: 0,07; 0,52], $p=0,001$; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], $p=0,0003$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- trombocytopenii (OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,43], $p=0,006$; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], $p=0,0002$; NNH_{18,2 mies.}=na).

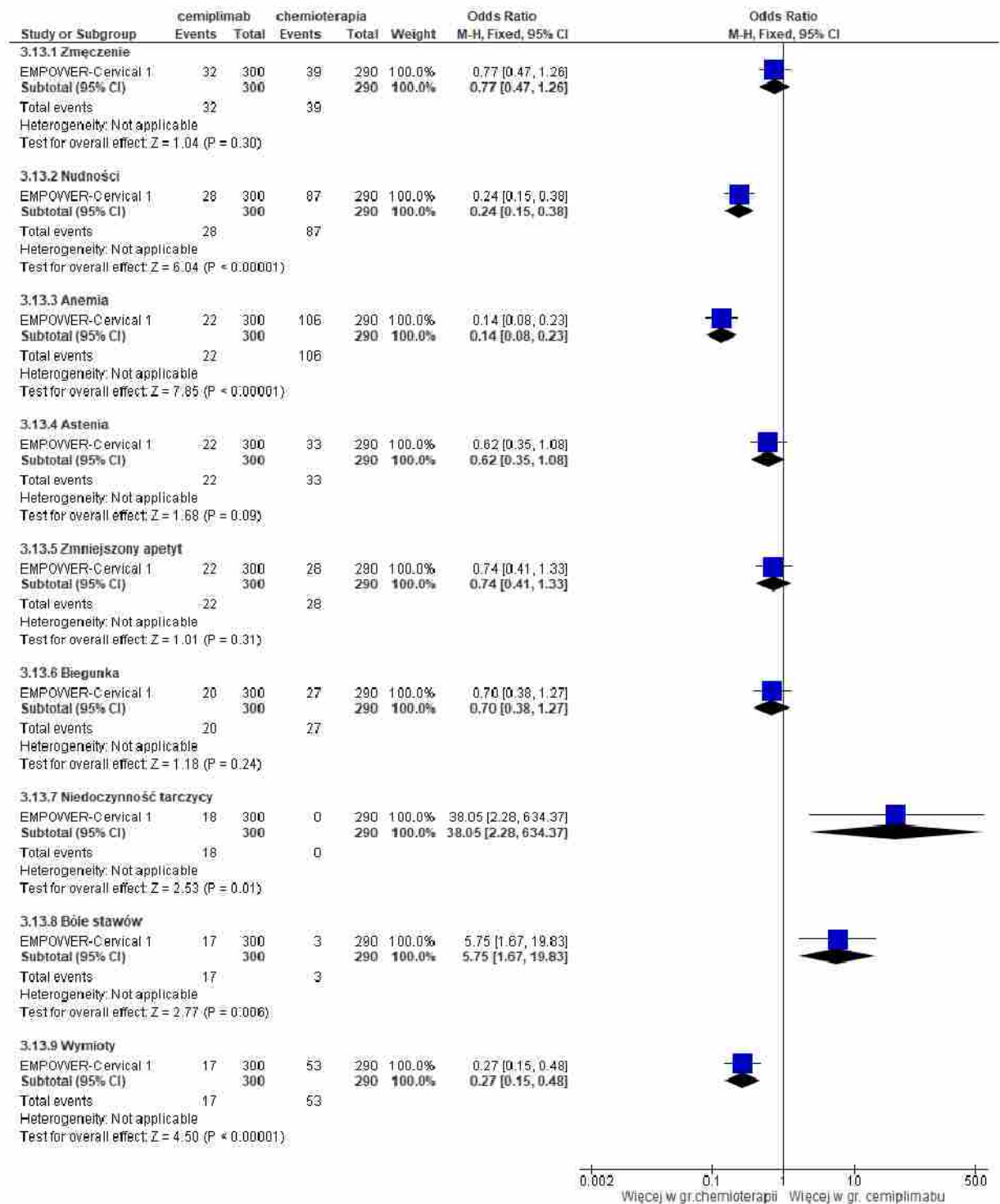
Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii.

Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: CEMI vs CHEM.

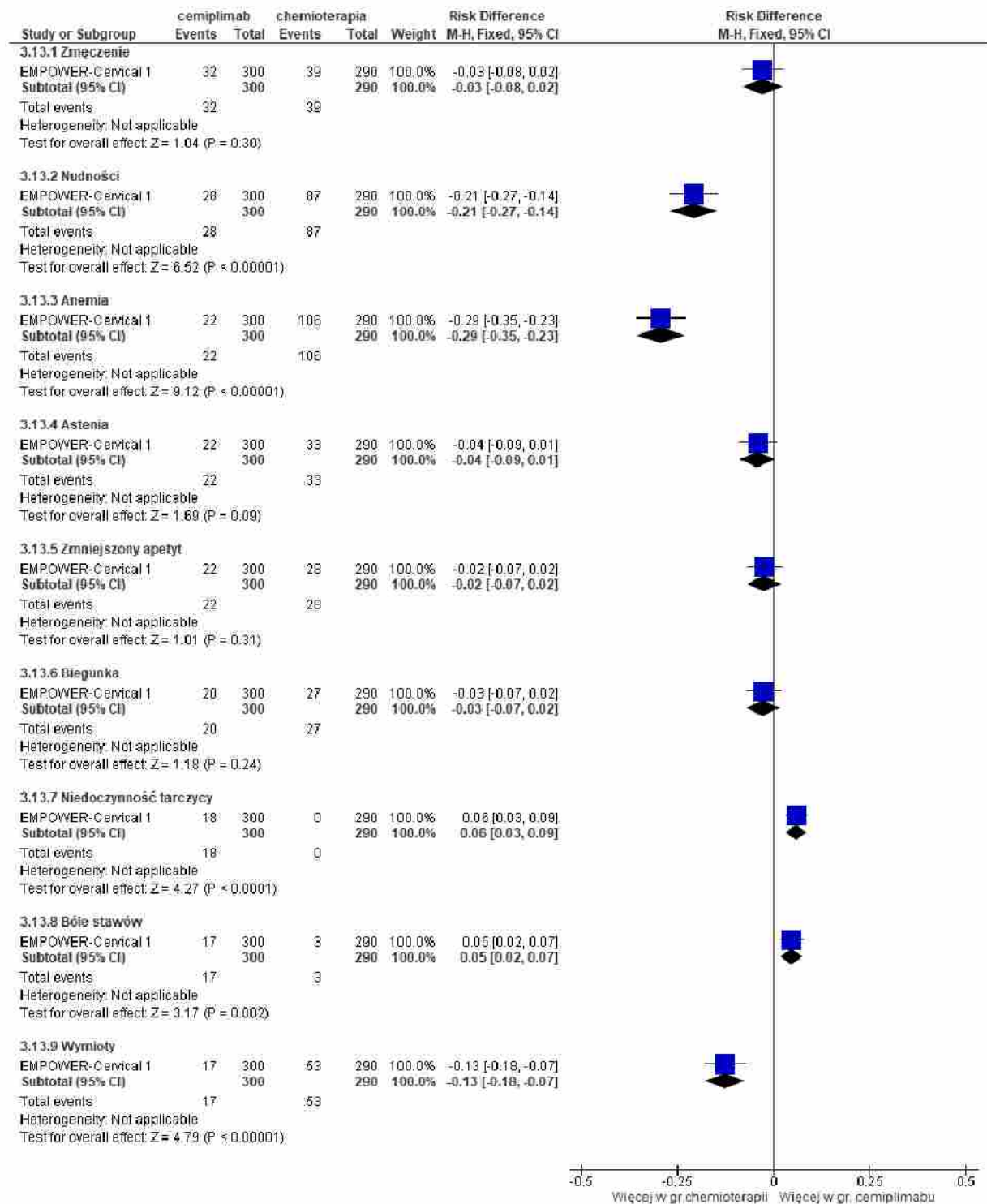
Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	300 /290	0,77 [0,47; 1,26]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns	na
Nudności	300 /290	0,24 [0,15; 0,38]	<0,00001	-0,21 [-0,27; - 0,14]	<0,00001	na
Anemia	300 /290	0,14 [0,08; 0,23]	<0,00001	-0,29 [-0,35; - 0,23]	<0,00001	na
Astenia	300 /290	0,62 [0,35; 1,08]	ns	-0,04 [-0,09; 0,01]	ns	na
Zmniejszony apetyt	300 /290	0,74 [0,41; 1,33]	ns	-0,02 [-0,07; 0,02]	ns	na
Biegunka	300 /290	0,70 [0,38; 1,27]	ns	-0,03 [-0,07; 0,02]	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]
Bóle stawów	300 /290	5,75 [1,67; 19,83]	0,006	0,05 [0,02; 0,07]	0,002	21 [13; 56]
Wymioty	300 /290	0,27 [0,15; 0,48]	<0,00001	-0,13 [-0,18; - 0,07]	<0,00001	na
Świąd	300 /290	1,64 [0,71; 3,82]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Wysypka	300 /290	1,04 [0,49; 2,19]	ns	0,00 [-0,03; 0,04]	ns	na

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	300 /290	0,50 [0,21; 1,20]	ns	-0,03 [-0,06; 0,01]	ns	na
Gorączka	300 /290	0,25 [0,11; 0,55]	0,0006	-0,07 [-0,11; -0,03]	0,0002	na
Zapalenie jamy ustnej	300 /290	0,33 [0,15; 0,76]	0,009	-0,05 [-0,08; -0,01]	0,007	na
Neutropenia	300 /290	0,12 [0,05; 0,28]	<0,00001	-0,13 [-0,17; -0,08]	<0,00001	na
Zaparcia	300 /290	0,20 [0,07; 0,52]	0,001	-0,06 [-0,10; -0,03]	0,0003	na
Trombocytopenia	300 /290	0,06 [0,01; 0,43]	0,006	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0002	na

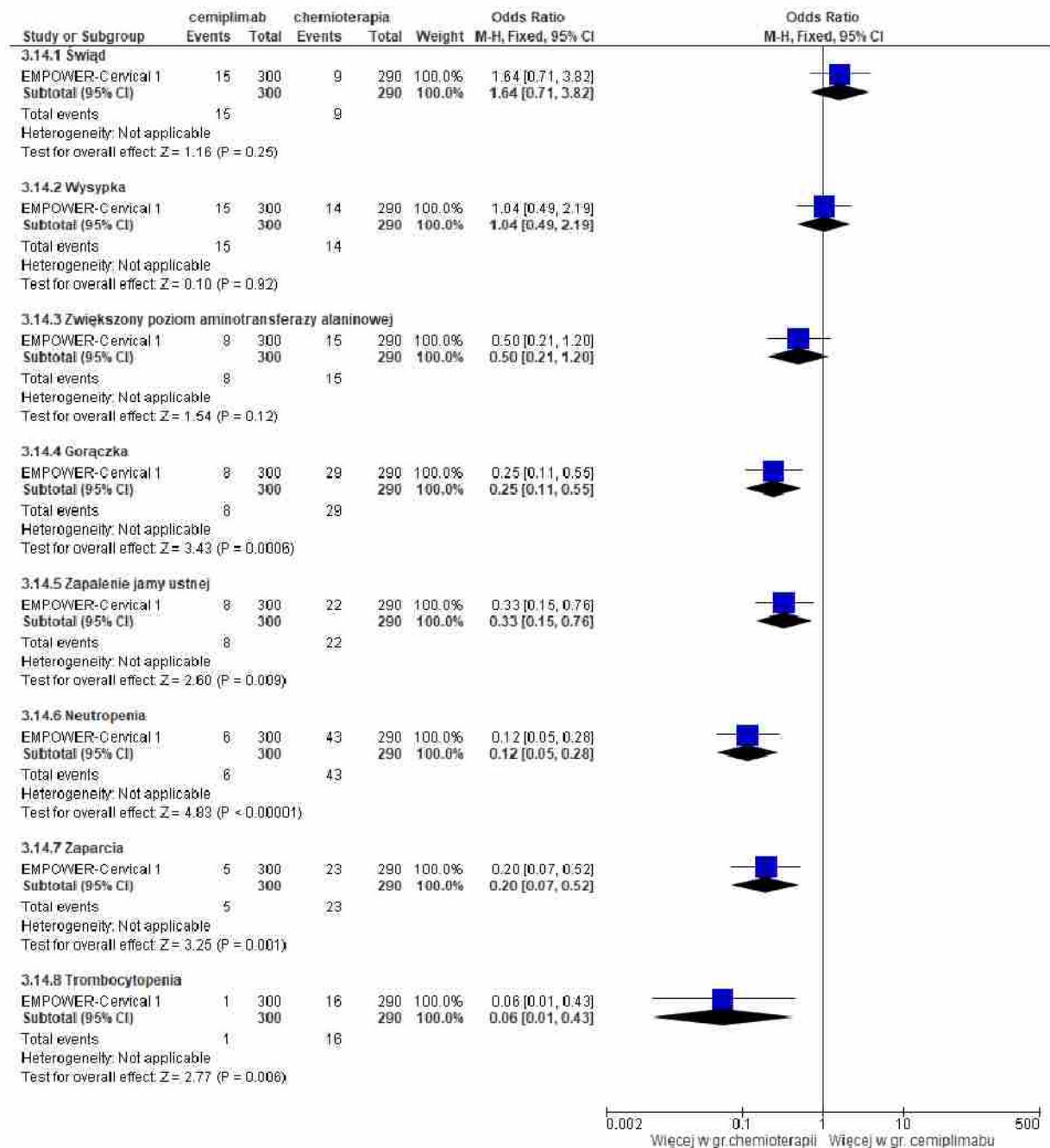
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).



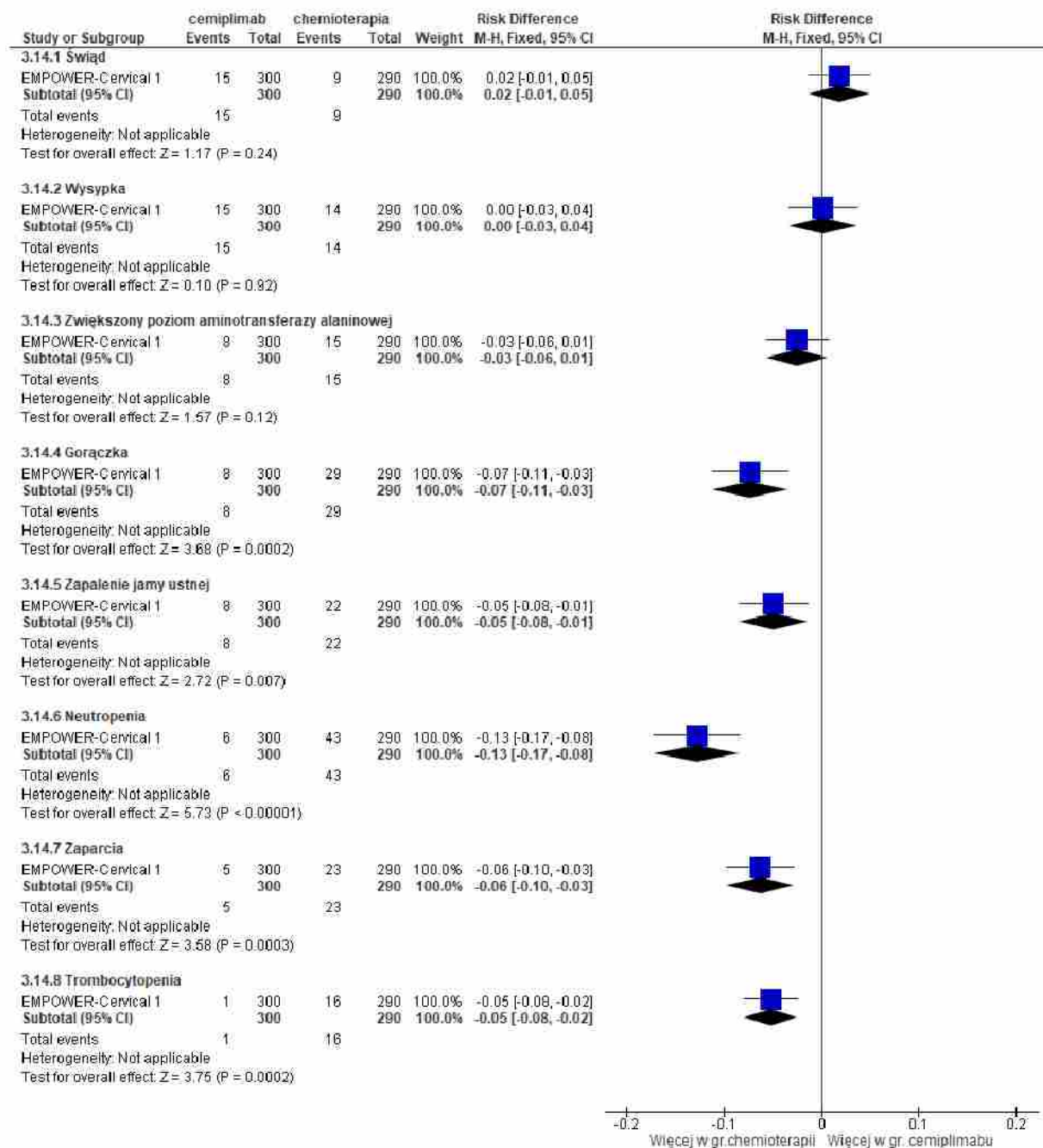
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).



Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).



6.8 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3

Spśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością występowania anemii, neutropenii i trombocytopenii (odpowiednio: OR=0,14 [95%CI: 0,07; 0,27], $p < 0,00001$; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], $p < 0,00001$; NNH_{18,2} mies.=na; OR=0,11 [95%CI: 0,03; 0,36], $p = 0,0003$; RD=-0,08 [95%CI: -0,11;

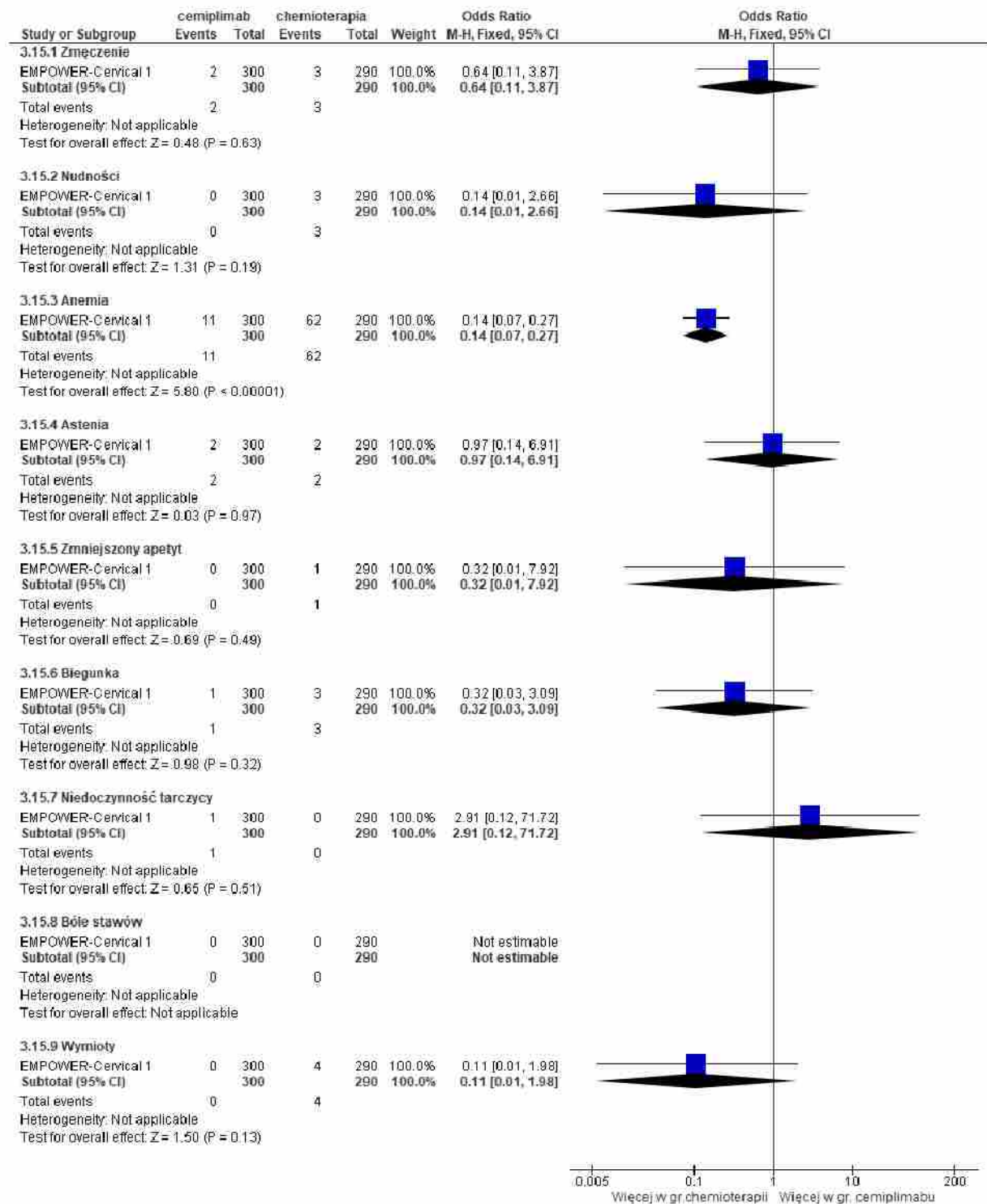
-0,04], $p < 0,0001$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}} = na$ oraz $OR = 0,05$ [95%CI: 0,00; 0,85], $p = 0,04$; $RD = -0,03$ [95%CI: -0,05; -0,01], $p = 0,004$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}} = na$).

Pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii.

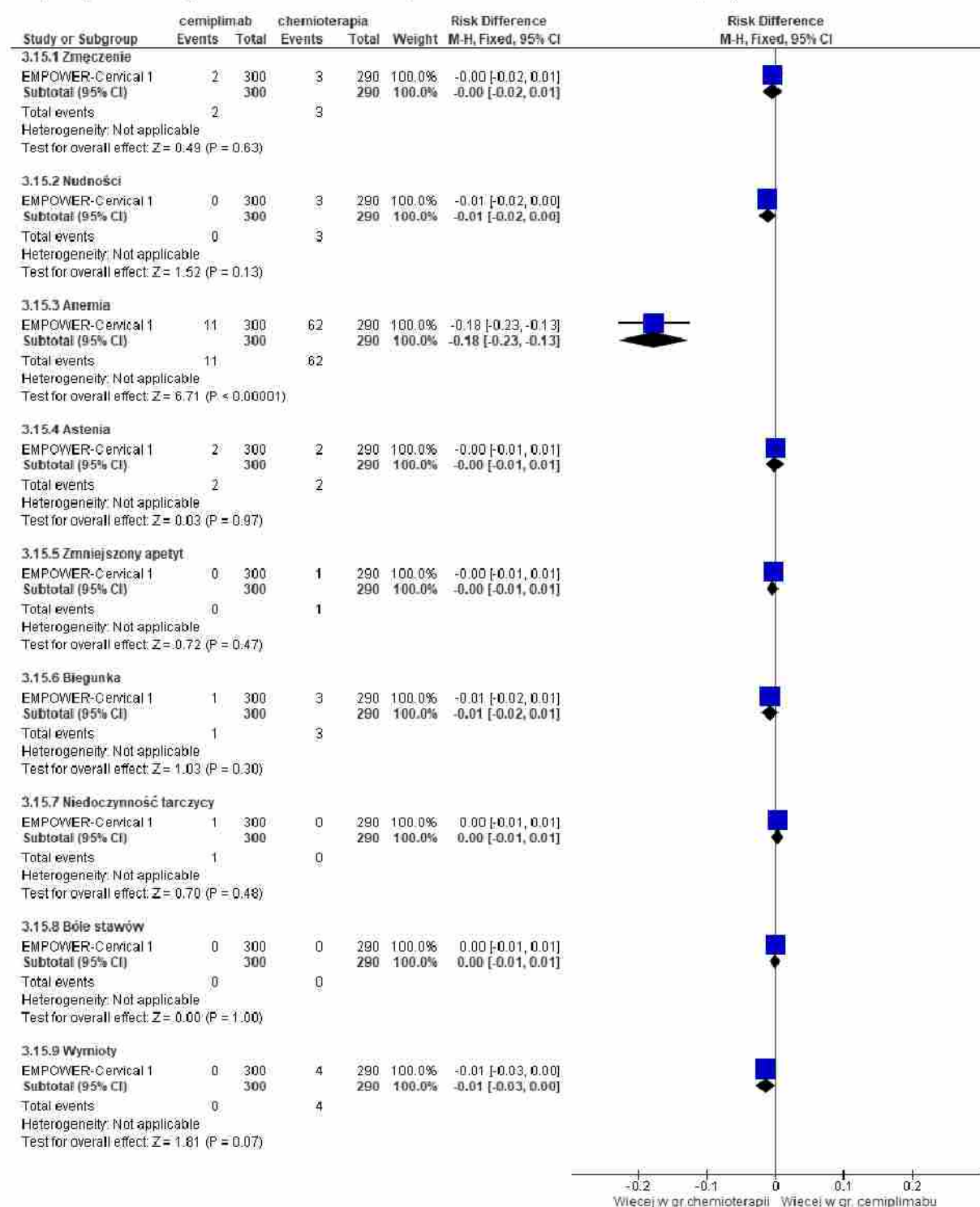
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM.

Punkt końcowy	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zmęczenie	300 /290	0,64 [0,11; 3,87]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
Nudności	300 /290	0,14 [0,01; 2,66]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na
Anemia	300 /290	0,14 [0,07; 0,27]	<0,00001	-0,18 [-0,23; - 0,13]	<0,00001	na
Astenia	300 /290	0,97 [0,14; 6,91]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zmniejszony apetyt	300 /290	0,32 [0,01; 7,92]	ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Biegunka	300 /290	0,32 [0,03; 3,09]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Niedoczynność tarczycy	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Bóle stawów	300 /290	-	-	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Wymioty	300 /290	0,11 [0,01; 1,98]	ns	-0,01 [-0,03; 0,001]	ns	na
Świąd	300 /290	-	-	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Wysypka	300 /290	6,84 [0,35; 132,91]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	300 /290	1,94 [0,17; 21,51]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Gorączka	300 /290	2,91 [0,12; 71,72]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zapalenie jamy ustnej	300 /290	0,32 [0,03; 3,09]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Neutropenia	300 /290	0,11 [0,03; 0,36]	0,0003	-0,08 [-0,11; - 0,04]	<0,0001	na
Zaparcia	300 /290	-	-	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Trombocytopenia	300 /290	0,05 [0,00; 0,85]	0,04	-0,03 [-0,05; - 0,01]	0,004	na

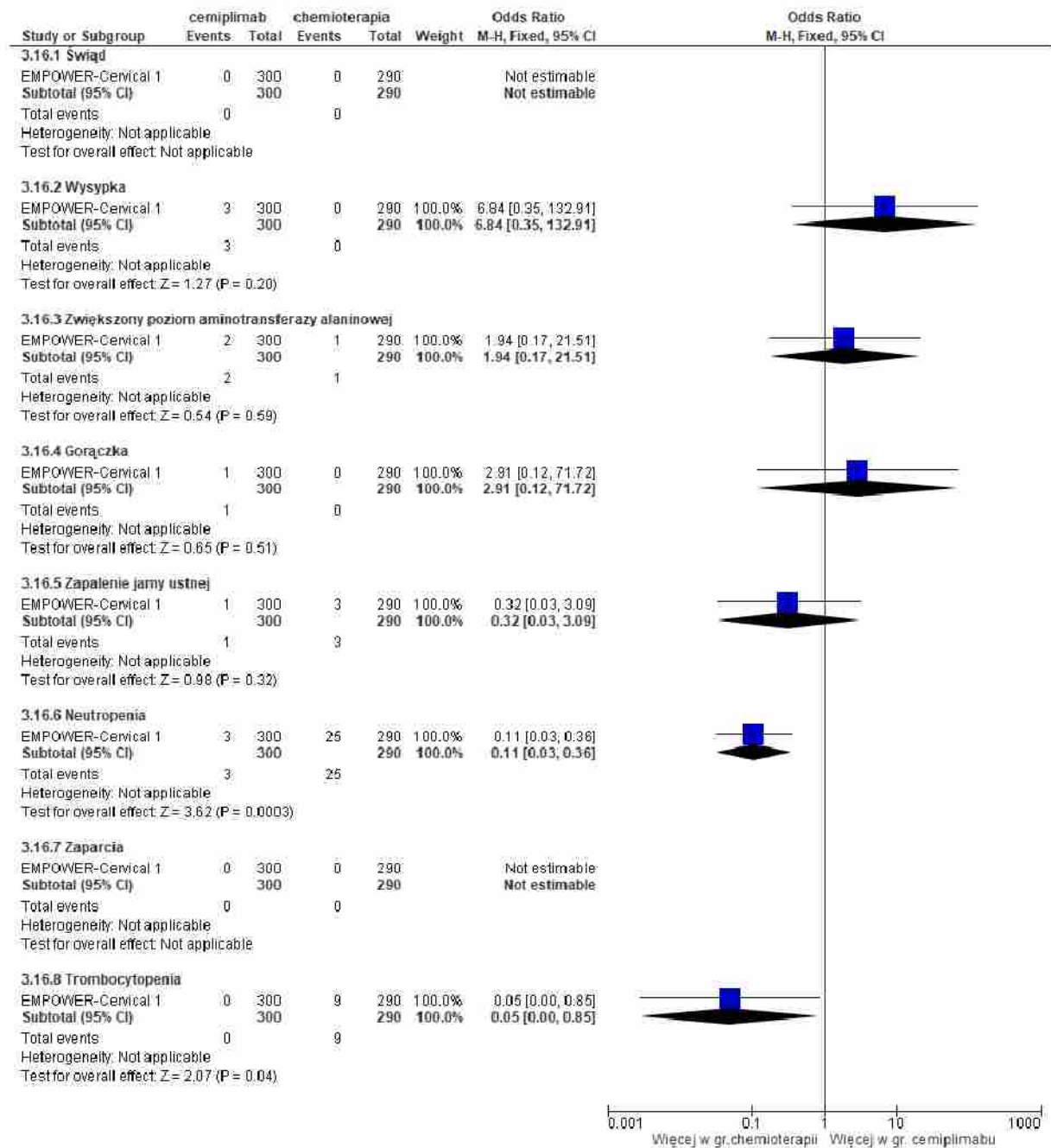
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).



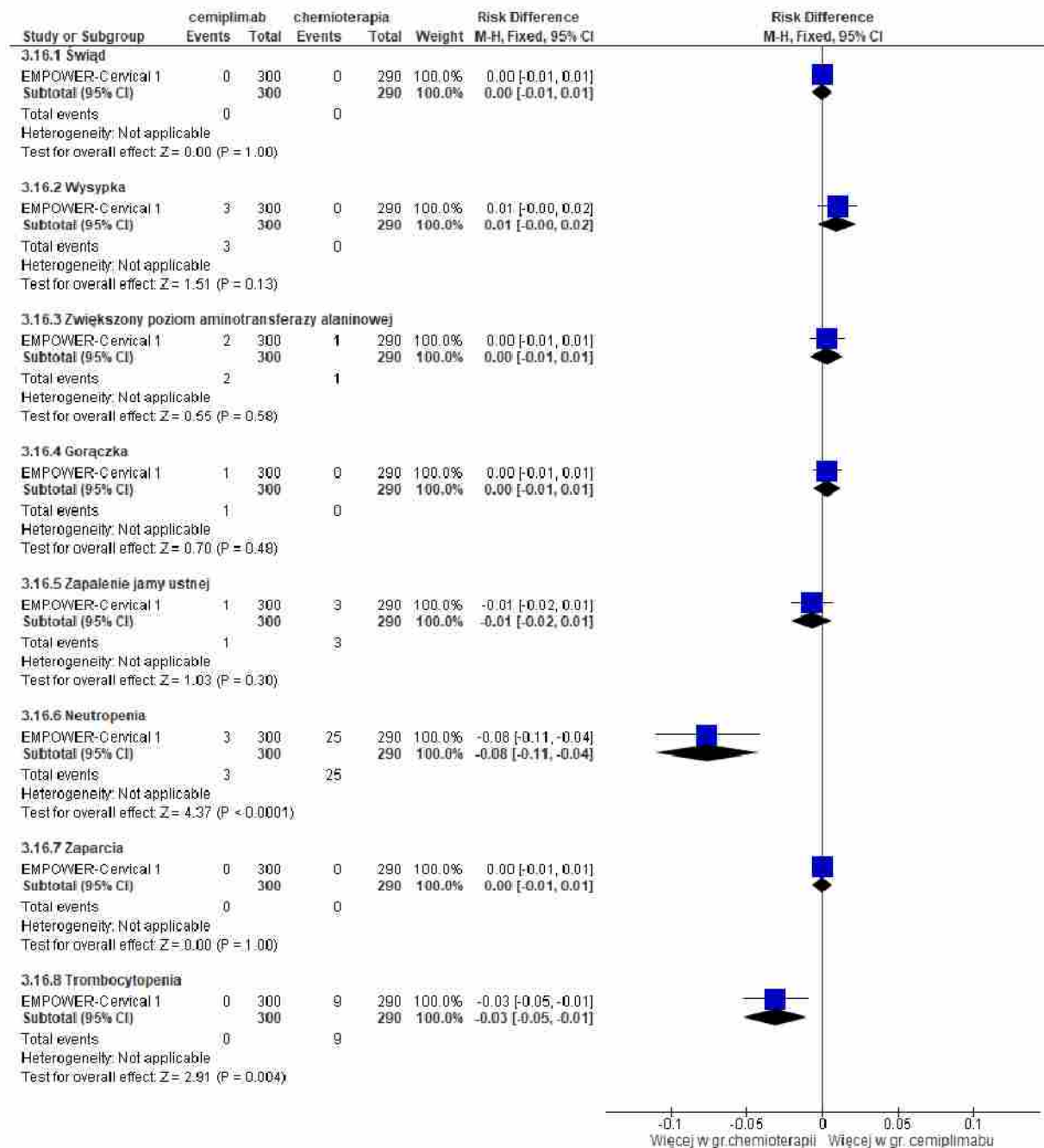
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).



Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).



6.9 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie

W grupie cemiplimabu obserwowano istotnie statystycznie większe niż w grupie chemioterapii częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania łącznie (reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 2 , reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia ≥ 2 , zdarzenia stopnia ≥ 3 o podłożu immunologicznym), w tym zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 łącznie (odpowiednio: OR=75,21 [95%CI: 4,59; 1232,87], p=0,002; RD=0,11

[95%CI: 0,08; 0,15], $p < 0,00001$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}} = 8$ [95%CI: 6; 12] oraz $OR = 63,13$ [95%CI: 3,84; 1038,23], $p = 0,004$; $RD = 0,10$ [95%CI: 0,06; 0,13], $p < 0,00001$; $NNH = 10$ [95%CI: 7; 15]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 występowały z istotnie statystycznie większymi częstościami w grupie cemiplimabu (odpowiednio: $OR = 29,40$ [95%CI: 1,75; 495,25], $p = 0,02$; $RD = 0,05$ [95%CI: 0,02; 0,07], $p = 0,0002$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}} = 21$ [95%CI: 14; 45] oraz $OR = 29,40$ [95%CI: 1,75; 495,25], $p = 0,02$; $RD = 0,05$ [95%CI: 0,02; 0,07], $p = 0,0002$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}} = 21$ [95%CI: 14; 45]).

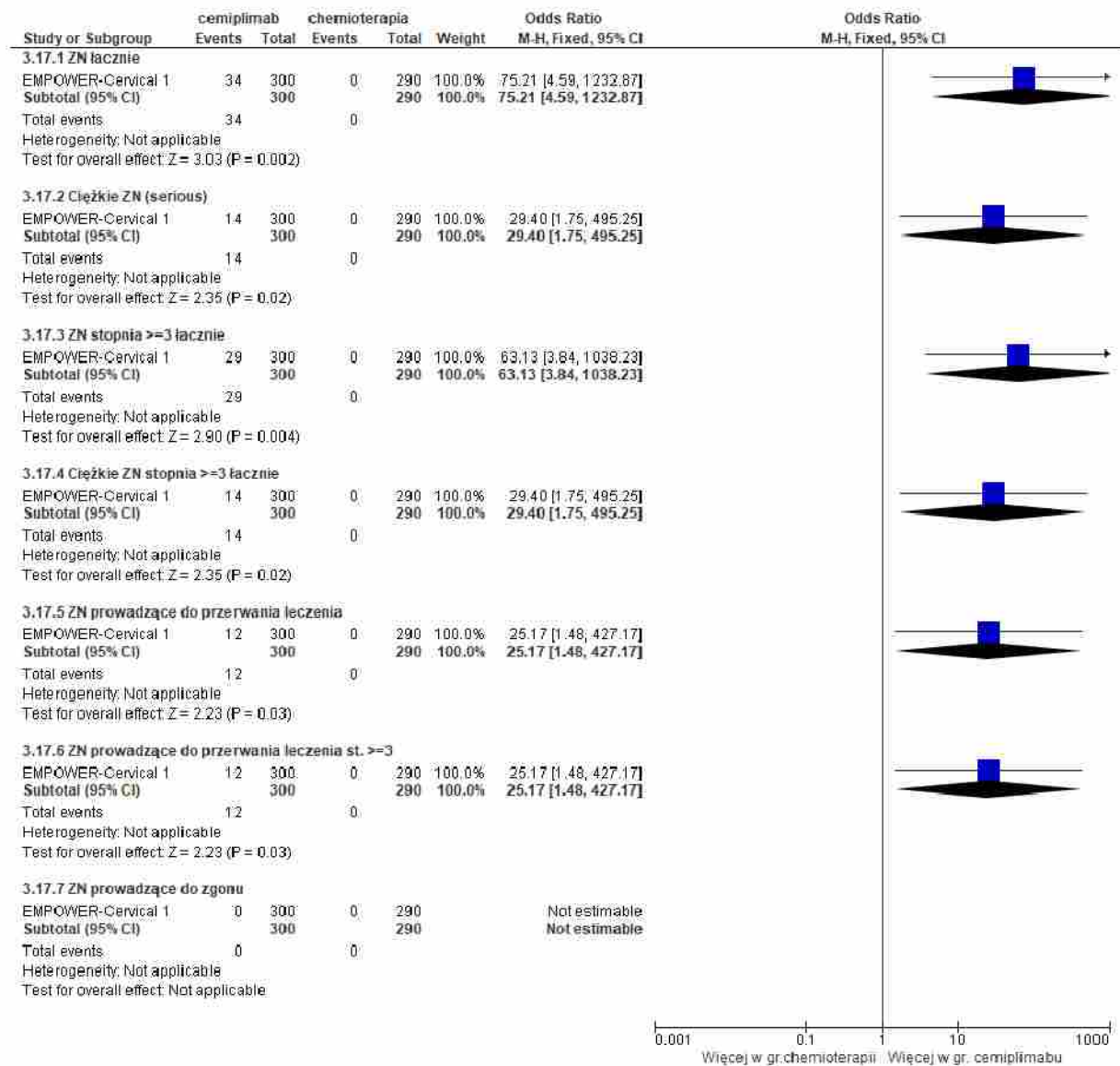
Stosowanie cemiplimabu było związane z istotnie statystycznie większymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia (odpowiednio: $OR = 25,17$ [95%CI: 1,48; 427,17], $p = 0,03$; $RD = 0,04$ [95%CI: 0,02; 0,06], $p = 0,0007$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}} = 25$ [95%CI: 15; 58] oraz $OR = 25,17$ [95%CI: 1,48; 427,17], $p = 0,03$; $RD = 0,04$ [95%CI: 0,02; 0,06], $p = 0,0007$; $NNH_{18,2 \text{ mies.}} = 25$ [95%CI: 15; 58]).

Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania były niskie (0-1,3% w grupie cemiplimabu i 0% w grupie chemioterapii; częstości te przedstawiono w suplemencie do publikacji Tewari 2022).

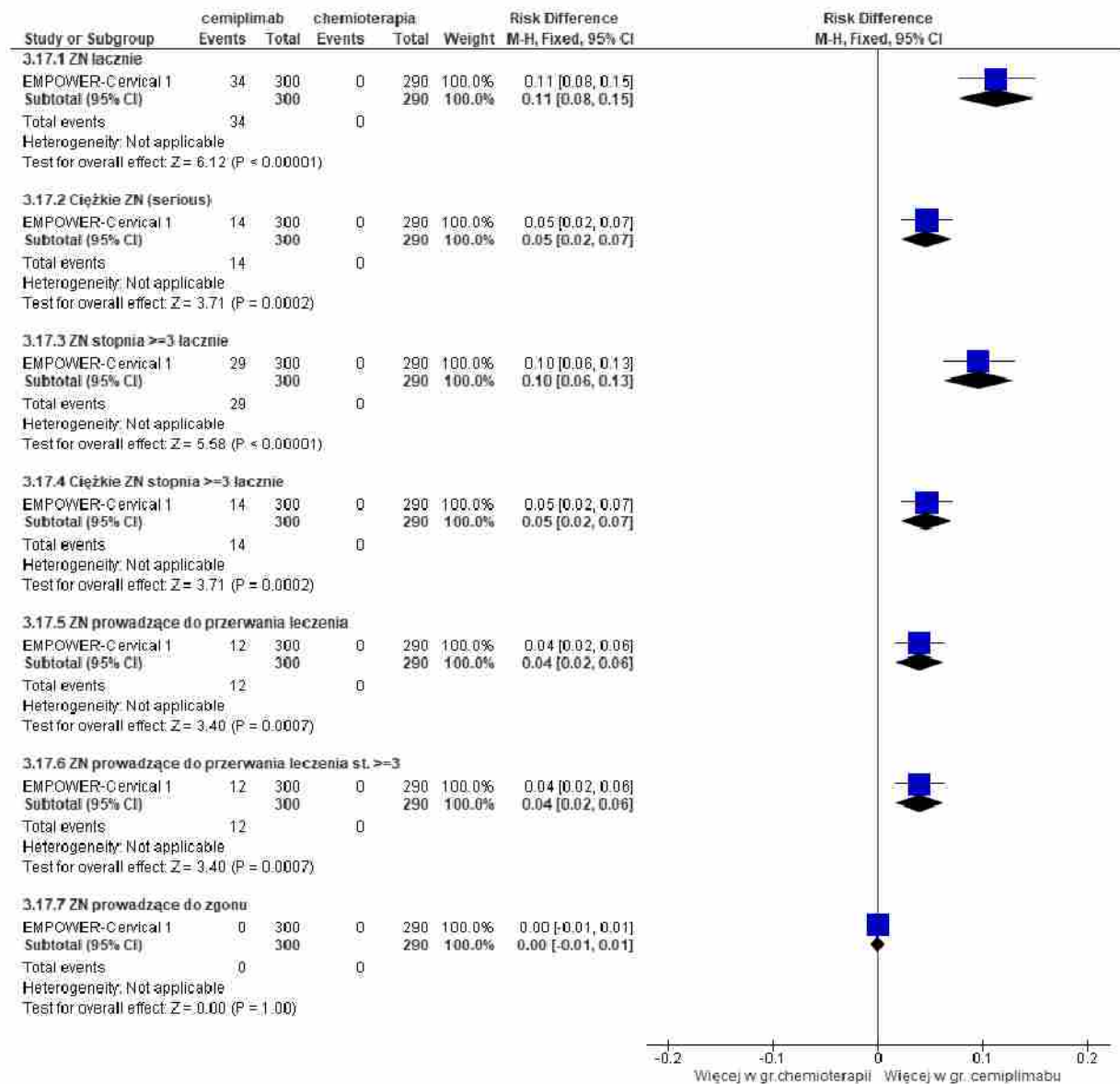
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie: CEMI vs CHEM.

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 (serious)	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 (serious) 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]
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

Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie: CEMI vs CHEM (OR).



Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie: CEMI vs CHEM (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie cemiplimabu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 kwietnia 2024 r. (patrz rozdz. 3.2 i 13.1).

Do analizy włączono 1 badanie oceniające efektywność praktyczną rocemiplimabuzanoliksyzumabu w analizowanej populacji chorych z rakiem szyjki macicy, spełniające kryteria włączenia i wykluczenia - **badanie MITO 44**.

7.1 MITO 44

Badanie MITO 44 było wielośrodkowym retrospektywnym badaniem klinicznym przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniającym stosowanie cemiplimabu w populacji chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy we Włoszech. Celem badania była ocena powtarzalności wyników badania EMPOWER-Cervical 1 w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kryteria włączenia/wyłączenia chorych do badania MITO 44 były takie same jak w badaniu EMPOWER-Cervical 1, a więc w szczególności: wiek > 18 lat i histologicznie potwierdzone rozpoznanie nawracającego, przetrwałego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie oraz brak kwalifikacji lub możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym w tym wskazaniu. Wykluczono chore po przeszczepieniu narządu stałego, z trwającą lub występującą w ciągu ostatnich 5 lat chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia immunosupresyjnego, wcześniejszym leczeniem przeciwciałem monoklonalnym anty-PD(L) 1, wcześniejszym leczeniem innymi środkami immunomodulującymi, które wystąpiło w ciągu mniej niż 28 dni przed pierwszą dawką cemiplimabu, z obecnością nieleczonych przerzutów do mózgu, które można uznać za aktywne, leczeniem kortykosteroidami w dawce > 10 mg/dobę lub równoważną < 4 tygodnie przed pierwszą dawką cemiplimabu, aktywnym zakażeniem (bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub prątkowe) wymagającym leczenia, w tym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub czynnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), które otrzymały żywą szczepionkę (w tym atenuowaną) w ciągu 30 dni od pierwszej dawki cemiplimabu, z niezakaźnym zapaleniem płuc w ciągu ostatnich 5 lat, udokumentowanymi reakcjami alergicznymi lub ostrą reakcją nadwrażliwości związaną z leczeniem przeciwciałem monoklonalnym, karmiące piersią, z dodatnim wynikiem testu ciążowego w surowicy i wcześniejszym leczeniem idelalizybem.

Cemiplimab podawano w dawce wynoszącej 350 mg w schemacie trzytygodniowym. Niedozwolone było zmniejszenie dawki. Kontynuowano stosowanie cemiplimabu tak długo, jak było to klinicznie uzasadnione, na podstawie oceny nowotworu (do progresji choroby lub niewystarczającego efektu terapeutycznego i obecności niedopuszczalnych działań

niepożądanych) oraz oceny lekarza prowadzącego. Ocenę choroby przeprowadzano zgodnie z praktyką kliniczną co 12 do 14 tygodni za pomocą tomografii komputerowej (CT) klatki piersiowej i brzucha.

Pierwszorzędownym punktem końcowym analizy było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ogólną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), przeżycie całkowite (OS) i dane dotyczące bezpieczeństwa.

Wyniki

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, natomiast 128 rozpoczęło leczenie cemiplimabem.

Większość chorych miała raka płaskonabłonkowego (SSC) (77,3%, 90/128), w tym 39,8% (51/128) przypadków związanego z wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *human papilloma virus*, HPV). Mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia cemiplimabem wyniosła 53,1 roku (zakres 44,8-59,7), stan sprawności ECOG wynosił 0 u 48,4% (62/128) pacjentów, a 56,2% (75/128) pacjentów było leczonych wcześniej bewacyzumabem. Najlepsza odpowiedź na leczenie schematem chemioterapii zawierającej platynę przed cemiplimabem była następująca: całkowita odpowiedź - 21,1% (27/128), częściowa odpowiedź - 37,5% (48/128), choroba stabilna - 18,0% (23/128), progresja choroby - 23,4% (30/128).

Skuteczność

Najlepszą odpowiedzią na leczenie była całkowita odpowiedź lub brak objawów choroby (*no evidence of disease*; u chorej, która przeszła całkowitą operację przed leczeniem cemiplimabem) u 11 pacjentów (8,6%), częściowa odpowiedź u 27 pacjentów (21,1%), choroba stabilna u 19 pacjentów (14,8%) i progresja choroby u 57 pacjentów (44,5%). Odpowiedzi na leczenie nie można było ocenić u 14 chorych (10,9%).

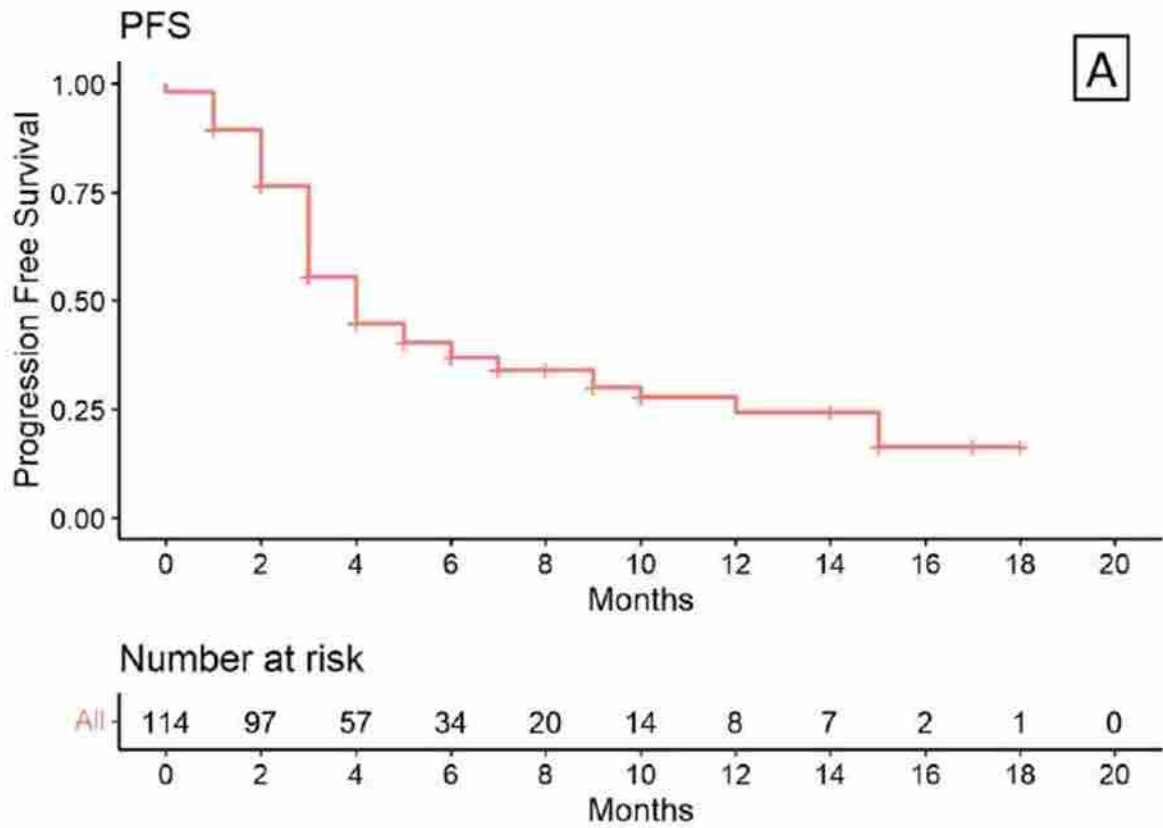
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 11,6 miesiąca (zakres 7,8-15,4).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,0 miesiąca (zakres: 3,0-6,0), natomiast mediana przeżycia całkowitego - 12,0 miesięcy (12,0-NR miesięcy).

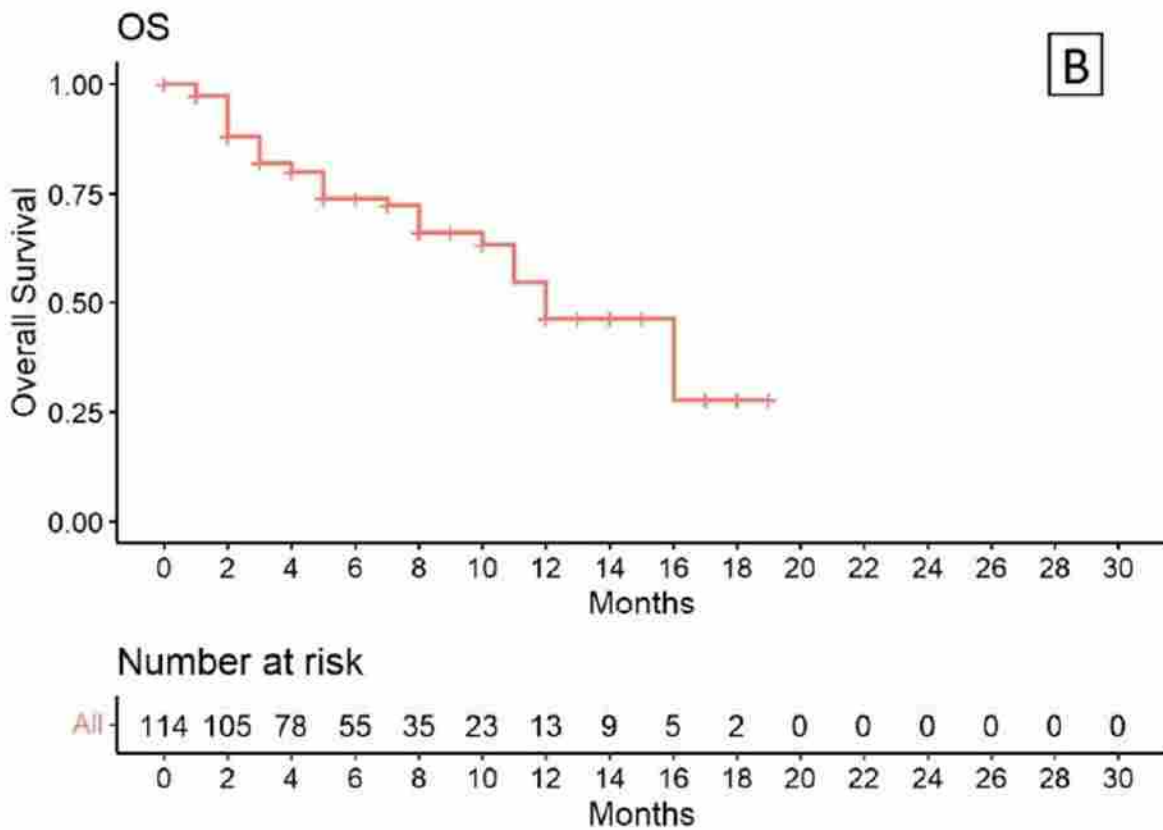
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu MITO 44: porównanie z badaniem EMPOWER-Cervical 1.

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.

Ryc. 65. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MITO 44 - populacja całkowita.



Ryc. 66. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MITO 44 - populacja całkowita.



W przypadku chorych, u których znany był status ekspresji PDL1 (25,8%), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wynikach OS i PFS w zależności od ekspresji PDL1 (<1% vs >1% vs nieznane). U chorych ze stanem sprawności ECOG=2 na początku leczenia cemiplimabem PFS wynosił 4 miesiące (zakres 3-6), a OS 12 miesięcy (zakres 11-NR).

Ponad połowa chorych (56,2%) była leczona wcześniej bewacyzumabem. W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy chorymi leczonymi wcześniej bewacyzumabem lub nie (p=0,64 i p=0,9). Nie obserwowano także istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy chorymi w zależności od typu histologicznego (płaskonabłonkowy vs gruczolakorak lub rak gruczolakowaty; p=0,41 oraz p=0,14).

Chorych o cechach klinicznych, które mogłyby kwalifikować się do włączenia do badania EMPOWER-Cervical 1, było 128 (100%). W badaniu całkowitą odpowiedź lub brak objawów choroby (dla chorej, która przeszła całkowitą operację przed rozpoczęciem stosowania cemiplimabu) odnotowano u 8,6% chorych, częściową odpowiedź - u 21,1% chorych, chorobę stabilną - u 14,8% chorych, natomiast progresję choroby - u 44,5% chorych.

Bezpieczeństwo

Wszystkie chore można było ocenić pod kątem toksyczności i u wszystkich wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: niedokrwistość (39,1%), osłabienie (26,6%) i zmęczenie (25,8%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: zmęczenie (17,2%), osłabienie (10,9%) i zmniejszenie apetytu (10,2%). Nie zgłoszono żadnego zdarzenia niepożądanego stopnia 5.

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

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MITO 44 - zdarzenia niepożądane: porównanie z badaniem 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%)

Zdarzenie niepożądane	MITO 44		EMPOWER-Cervical 1	
	Dowolnego stopnia, n (%)	Stopnia 3-4, n (%)	Dowolnego stopnia, n (%)	Stopnia 3-5, n (%)
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%)			

Wnioski

Wyniki badania MITO 44 potwierdziły korzyści ze stosowania cemiplimabu w populacji chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech. Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu wypadły korzystnie w porównaniu z danymi eksperymentalnymi z badania EMPOWER-Cervical 1.

7.2 Ocena jakości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej cemiplimabu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 41. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, AOTMiT 2016).

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/ cel badania	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowanie wyników	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
MITO 44	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	6	IV B

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla cemiplimabu bez względu na wskazanie.

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 29.04.2024 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem cemiplimabu.

8.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa cemiplimabu (EMA) – dostęp 30.04.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimabu odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 30.04.2024 r.

Tab. 42. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimab (na dzień 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
Zaburzenia układu immunologicznego	50	4	54
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	140	13	153

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
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

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 30.04.2024 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do dnia 30.04.2024 r. nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa cemiplimabu.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimab odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 30.04.2024 r.

Tab. 43. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimab.

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

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
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
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

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 30.04.2024 r.

9 Ograniczenia

Celem analizy 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. Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych w Polsce, jako komparator dla cemiplimabu przyjęto koszyk terapii (chemioterapię zgodnie z wyborem badacza).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano i włączono 1 badanie RCT porównujące bezpośrednio cemiplimab i chemioterapię (wybór badacza) w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny (EMPOWER-Cervical 1) oraz 2 opracowania wtórne (Maiorano 2022 i Wang 2024), spełniające zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia do analizy. Ponadto do analizy włączono badanie oceniające efektywność praktyczną cemiplimabu (MITO 44).

Ograniczeniem analizy jest włączenie jedynie 1 badania randomizowanego, jednak liczebność populacji randomizowanych chorych na poziomie 608 chorych z prawie 100 ośrodków (w tym 5 ośrodków w Polsce) podnosi wiarygodność analizy.

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, paklitaksel oraz udział w badaniach klinicznych, natomiast nie obejmuje leczenia pemetreksedem z uwagi na brak refundacji w tym wskazaniu.

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 w zakresie zdecydowanej większości domen. 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 nieznanne, jednak biorąc pod uwagę fakt oceny m.in. przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy), wydaje się że ryzyko błędu systematycznego w zakresie tej domeny nie jest wysokie.

Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania EMPOWER-Cervical 1 była zbliżona pomiędzy grupami. Skuteczność w badaniu oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. *intention to treat*), natomiast bezpieczeństwo - w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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 dostępne były jedynie wyniki dotyczące przeżycia całkowitego.

Wyniki badania EMPOWER-Cervical 1 zostały także opublikowane na stronie internetowej *clinicaltrials.gov*, ale z uwagi na większą wiarygodność, w przypadku rozbieżności, w ramach niniejszego przeglądu wykorzystano wyniki z publikacji pełnotekstowej.

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 (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.

Do metaanaliz Maiorano 2022 i Wang 2024 włączono opublikowane badania randomizowane dla cemiplimabu, spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (EMPOWER-Cervical 1).

W przypadku analizy efektywności praktycznej, do analizy włączono 1 badanie oceniające efektywność praktyczną cemiplimabu w analizowanej populacji chorych. W badaniu analizowano 128 chorych leczonych cemiplimabem.

10 Dyskusja

Celem analizy 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.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w porównaniu z koszykiem terapii (chemioterapią zgodnie z wyborem badacza) oraz badań oceniających efektywność praktyczną cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - badanie **EMPOWER-Cervical 1** (Tewari 2022). W badaniu tym oceniano bezpośrednio stosowanie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wyborem badacza). Chemioterapia z wyboru badacza obejmowała: pemetreksed, gemcytabinę, topotekan, irynotekan i winorelbinę. W ramach oceny efektywności praktycznej włączono badanie MITO 44 (Tuninetti 2024). Do przeglądu włączono także 2 opracowania wtórne - Maiorano 2022 i Wang 2024.

Wyniki badania EMPOWER-Cervical 1 wykazały, że stosowanie cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny związane jest z wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego z 8,5 miesiący do 12,0 miesiący oraz istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31% (HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,84], $p<0,001$) w populacji całkowitej. Przedłużona obserwacja chorych potwierdziła istotną statystycznie znaczącą poprawę przeżycia całkowitego podczas stosowania cemiplimabu (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,79], $p<0,00001$) (Oaknin 2022). Zbliżone wyniki w zakresie istotnej statystycznie przewagi cemiplimabu nad chemioterapią obserwowano dla subpopulacji chorych w zależności od podtypu histologicznego guza (chore z rakiem płaskonabłonkowym: HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,85], $p=0,00023$, chore z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym: HR= HR=0,55 [95%CI: 0,37; 0,81], $p<0,05$) oraz stanu ekspresji PD-L1 (chore z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$: HR=0,61 [95%CI: 0,45; 0,83], $p<0,05$, chore z ekspresją PD-L1 $<1\%$: HR= HR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,98], $p<0,05$). Korzyści z leczenia cemiplimabem w porównaniu z chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego zaobserwowano także w analizach podgrup zdefiniowanych na podstawie punktacji stanu sprawności ECOG i wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab. Analizy podgrup według wieku i poprzednich linii terapii systemowej były ograniczone małymi liczbami chorych i chociaż kierunkowo spójne, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wpływ cemiplimabu na przeżycie wolne od progresji był mniej wyraźny. Obserwowano zbliżone mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w obu grupach -2,8 mies. [95%CI: 2,6; 3,9] w grupie cemiplimabu oraz 2,9 mies. [95%CI: 2,7; 3,4] w grupie chemioterapii. Pomimo podobnej mediany, stosowanie cemiplimabu związane było jednak z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu o 25% (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,89], $p<0,001$), co sugeruje, że korzyści u chorych leczonych cemiplimabem zostały osiągnięte głównie w późniejszym czasie (po osiągnięciu mediany PFS).

Odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), był istotnie statystycznie większy w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii, zarówno w populacji ogólnej (OR=2,95 [95%CI: 1,70; 5,14], p=0,0001), jak i w populacji z rakiem płaskonabłonkowym (; OR=2,96 [95%CI: 1,61; 5,43], p=0,0005). Wśród pacjentów leczonych cemiplimabem ogólna odpowiedź wystąpiła u większego odsetka chorych w populacji z rakiem płaskonabłonkowym niż w populacji z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym. Z tego względu wyniki ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie chorych z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym nie osiągnęły istotności statystycznej.

Profil bezpieczeństwa cemiplimabu był zgodny z wcześniej raportowanym dla tego leku i innych inhibitorów PD-1 lub PD-L1 u chorych z innymi typami nowotworów (Tewari 2022, Migden 2020, Migden 2018, Sezer 2021). Chociaż mediana czasu ekspozycji na cemiplimab u chorych była dłuższa (15,2 tygodnia) w porównaniu do obserwowanej w grupie chemioterapii (10,1 tygodnia), u chorych leczonych cemiplimabem obserwowano mniejsze częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=0,71 [95%CI: 0,42; 1,23], p=ns), a także istotnie statystycznie mniejsze częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie (OR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,99], p=0,04). Liczba zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi była niska w obu grupach leczenia. Stosowanie cemiplimabu było związane z istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (OR=0,30 [95%CI: 0,21; 0,43], p<0,00001) oraz zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem łącznie (OR=0,25 [95%CI: 0,17; 0,38], p<0,00001).

Wyniki włączonych do analizy opracowań wtórnych (Maiorano 2022 i Wang 2024) były oparte o badanie EMPOWER-Cervical 1 i spójne z prezentowanymi w niniejszej analizie.

Wyniki badania efektywności praktycznej MITO 44 potwierdziły korzyści ze stosowania cemiplimabu w populacji chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech. Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu wypadły korzystnie w porównaniu z danymi eksperymentalnymi z badania EMPOWER-Cervical 1. Wyniki PFS i OS w badaniu MITO 44 są zgodne z wynikami badania III fazy, pomimo mniejszego stanu sprawności chorych w badaniu MITO 44, w szczególności: 18,8% chorych miało stan sprawności ECOG=2 w porównaniu do 0% (ECOG=2 był kryterium wykluczenia w badaniu EMPOWER-Cervical 1), 43,9% chorych otrzymało już \geq dwa rodzaje leczenia systemowego w porównaniu z 40,8% w badaniu EMPOWER-Cervical 1, a 14,9% chorych przeszło dwie lub więcej operacji przed rozpoczęciem stosowania cemiplimabu. Co więcej, chociaż chore były leczone w grupie kooperacyjnej według podobnych wewnętrznych wytycznych klinicznych, nie można wykluczyć, że na PFS i OS przynajmniej częściowo wpływa częstotliwość ponownej oceny (wykonywana jednak najczęściej co 12-14 tygodni vs do 42. dnia w cyklach od 1 do 4, 6, 8, 10, 12, 14, i 16 w badaniu III fazy). Warto zauważyć, że badanie EMPOWER-Cervical 1 wymagało mierzalnej choroby i wykluczało chore, które przeszły wcześniejsze operacje, takie jak wytrzewienie miednicze. Również dane dotyczące PFS i OS w zależności od stanu ekspresji PD-L1 były podobne do obserwowanych w badaniu EMPOWER-Cervical 1, bez różnic pomiędzy chorymi z guzem wykazującym ekspresję PD-L1 lub bez. PFS i OS u chorych z ECOG=2 na początku leczenia cemiplimabem były podobne jak u chorych z ECOG 0 lub 1, co potwierdza skuteczność cemiplimabu także u pacjentów z gorszym stanem sprawności (Tuninetti 2024).

Obserwowana w badaniu MITO 44 częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 wydaje się większa w porównaniu z wartością odnotowaną w badaniu EMPOWER-Cervical 1. Anemia (dowolnego stopnia) była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym zarówno w badaniu MITO 44, jak i w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (Tuninetti 2024).

W badaniu EMPOWER-Cervical 1 najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia ≥ 3 (12%) była anemia, podczas gdy w badaniu MITO 44 - zmęczenie (17,2%). Z doświadczenia zdobytego w badaniu EMPOWER-Cervical 1 wynika, że zmęczenie jest jednym z najbardziej niepokojących zdarzeń niepożądanych, które należy kontrolować i nie może zostać wyleczone za pomocą skutecznych metod leczenia, z wyjątkiem metod psychoedukacyjnych. W tej specyficznej populacji zaburzenia pracy tarczycy mogą przyczyniać się do zmęczenia (Tuninetti 2024).

Podsumowując, stosowanie cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 34% oraz zgonu lub progresji choroby o 25%. Zbliżone wyniki w zakresie przeżycia całkowitego obserwowano w subpopulacjach chorych w zależności od typu histologicznego ani stanu ekspresji PD-L1 (istotna statystycznie redukcja ryzyka zgonu w zakresie 31-49%). Stosowanie cemiplimabu związane jest także z istotnie statystycznie większą częstością wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz z istotną statystycznie poprawą jakości życia chorych. Profil bezpieczeństwa cemiplimabu jest akceptowalny z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie. **Dostęp do terapii cemiplimabem wpłynie na wydłużenie przeżycia i poprawę jego jakości u chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, których możliwości leczenia w Polsce są ograniczone jedynie do chemioterapii. Wprowadzenie finansowania cemiplimabu w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy zapewni dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności.**

11 Wyniki końcowe z przeglądu badań

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu w monoeterapii w porównaniu z koszykiem terapii (chemioterapią zgodnie z wyborem badacza) oraz badań oceniających efektywność praktyczną cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 19 kwietnia 2024 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu - **badanie EMPOWER-Cervical 1** (Tewari 2022). W badaniu tym oceniano bezpośrednio stosowanie cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wyborem badacza).

W ramach oceny efektywności praktycznej włączono badanie **MITO 44** (Tuninetti 2024).

Do przeglądu włączono także 2 opracowania wtórne - **Maiorano 2022** i **Wang 2024**.

Analiza skuteczności

Analiza skuteczności cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wyborem badacza) w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, na podstawie badania EMPOWER-Cervical 1, wykazała:

- dla mediany okresu obserwacji 18,2 mies. stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31%** (HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,84], p<0,001);
 - mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 12,0 mies. [95%CI: 10,3; 13,5] w grupie cemiplimabu oraz 8,5 mies. [95%CI: 7,5; 9,6] w grupie chemioterapii;
 - w populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 27%** (HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,91], p=0,006);
 - w populacji chorych z gruczolakorakiem stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 44%** (HR=0,56 [95%CI: 0,36; 0,85], p<0,05);
 - analiza subpopulacji w zależności od chemioterapii stosowanej przed randomizacją wykazała przewagi numeryczne na korzyść cemiplimabu, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej;
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (dane dla grupy 254 chorych) pomimo obserwowanego zmniejszenia ryzyka zgonu w grupie cemiplimabu o 30% wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,70 [95%CI: 0,46; 1,05], p=ns);

- wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1% (dane dla grupy 254 chorych) obserwowano zbliżone ryzyko zgonu w grupach cemiplimabu i chemioterapii (HR=0,98 [95%CI: 0,59; 1,62], p=ns);
- dla mediany okresu obserwacji 30,2 mies. (abstrakt Oaknin 2022) stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 34%** (HR=0,66 [95%CI: 0,55; 0,79], p<0,00001);
 - mediana przeżycia całkowitego (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 11,7 mies. w grupie cemiplimabu oraz 8,5 mies. w grupie chemioterapii;
 - w populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 31%** (HR=0,69 [95%CI: 0,56; 0,85], p=0,00023);
 - w populacji chorych z gruczolakorakiem stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 45%** (HR=0,55 [95%CI: 0,37; 0,81], p<0,05);
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 ≥1% (dane dla grupy 371 chorych) stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 39%** (HR=0,61 [95%CI: 0,45; 0,83], p<0,05);
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1% (dane dla grupy 371 chorych) stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 35%** (HR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,98], p<0,05);
- stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu o 25%** (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,89], p<0,001);
 - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (czas od randomizacji do progresji choroby wg RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) wynosiła 2,8 mies. [95%CI: 2,6; 3,9] w grupie cemiplimabu oraz 2,9 mies. [95%CI: 2,7; 3,4] w grupie chemioterapii;
 - w populacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o 29%** (HR=0,71 [95%CI: 0,58; 0,86], p<0,001);
 - w populacji chorych z gruczolakorakiem lub rakiem gruczolakowatym stosowanie cemiplimabu związane było ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 9% (HR=0,91 [95%CI: 0,62; 1,34], p=ns);
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 ≥1% pomimo obserwowanego zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby w grupie cemiplimabu o 24% wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,76 [95%CI: 0,53; 1,08], p=ns);
 - wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1% obserwowano zbliżone ryzyko zgonu w grupach cemiplimabu i chemioterapii (HR=1,00 [95%CI: 0,62; 1,60], p=ns);
- w grupie cemiplimabu obserwowano **istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie** (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; 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]), **całkowitej**

odpowiedzi na leczenie (OR=3,41 [95%CI: 0,93; 12,52], p=ns; RD=0,02 [95%CI: 0,0001; 0,05], p<0,05; NNT_{18,2 mies.}=44 [95%CI: 22; 9726]) i **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 cemiplimabu oraz 6,9 mies. [95%CI: 5,1; 7,7] w grupie chemioterapii, natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi - odpowiednio: 2,7 mies. (zakres: 1,2; 11,4) oraz 1,6 mies. (zakres: 1,2; 9,0);
- w subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym w grupie cemiplimabu obserwowano **istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie** (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; OR=2,96 [95%CI: 1,61; 5,43], p=0,0005; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,17], p=0,0002; NNT_{18,2 mies.}=10 [95%CI: 7; 20]) i **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=2,75 [95%CI: 1,44; 5,25], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,14], p=0,001; NNT_{18,2 mies.}=12 [95%CI: 8; 30]);
- w subpopulacji chorych z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym w grupie cemiplimabu obserwowano większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), całkowitej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (odpowiednio: OR=2,95 [95%CI: 0,75; 11,65], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,02; 0,17], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na; OR=3,15 [95%CI: 0,32; 31,05], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=2,67 [95%CI: 0,50; 14,27], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,03; 0,12], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na);
- wśród chorych z ekspresją PD-L1 ≥1% w grupie cemiplimabu obserwowano **istotnie statystycznie większe częstości wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie** (całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; OR=2,76 [95%CI: 1,01; 7,53], p<0,05; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,21], p=0,04; NNT_{18,2 mies.}=10 [95%CI: 5; 160]);
- wynik wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1%, pomimo numerycznej przewagi cemiplimabu, nie osiągnął istotności statystycznej (OR=1,41 [95%CI: 0,35; 5,63], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,09; 0,15], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na);
- choroba stabilna i progresja choroby występowały z porównywalnymi częstościami w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,01], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,15; 0,003], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,30 [95%CI: 0,92; 1,82], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,13], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na);
- w grupie chemioterapii istotnie statystycznie częściej niż w grupie cemiplimabu obserwowano brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie (OR=0,45 [95%CI: 0,27; 0,75], p=0,002; RD=-0,08 [95%CI: -0,13; -0,03], p=0,002; NNT_{18,2 mies.}=na);
- średnia różnica zmiany wyniku skali *Global Health Status/Quality of Life* kwestionariusza *European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) szacowana metodą najmniejszych kwadratów od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu w grupach cemiplimabu i chemioterapii cemiplimabem wyniosła 7,81 pkt. [95%CI: 3,33; 12,33], p=0,0004 dla

populacji całkowitej oraz 8,49 pkt. [95%CI: 3,77; 13,21], $p=0,0003$ dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym;

- średnia różnica od wartości początkowej do uzyskanej w 8. cyklu wyniku skali dotyczącej funkcjonowania fizycznego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w grupach cemiplimabu i chemioterapii wyniosła 8,26 pkt. [95%CI: 4,29; 12,22], $p<0,0001$ dla populacji całkowitej oraz 8,35 pkt. [95%CI: 4,08; 12,62], $p<0,0001$ dla subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym;
- mediana czasu do ostatecznego pogorszenia (utrzymujące się pogorszenie o ≥ 10 pkt) w zakresie skali GHS/QoL oraz skal dotyczących bólu, funkcjonowania fizycznego i zmęczenia była większa w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii zarówno w populacji całkowitej, jak i w subpopulacji chorych z rakiem płaskonabłonkowym.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa cemiplimabu w porównaniu z chemioterapią (wybozem badacza) w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny, na podstawie badania EMPOWER-Cervical 1, wykazała:

- w grupach cemiplimabu i chemioterapii obserwowano zbliżone częstości występowania: zdarzeń niepożądanych łącznie (OR=0,71 [95%CI: 0,42; 1,23], $p=ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na), ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=1,15 [95%CI: 0,80; 1,64], $p=ns$; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,10], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (OR=1,05 [95%CI: 0,72; 1,55], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,08], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na). Stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnie statystycznie mniejszą częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie** (OR=0,71 [95%CI: 0,52; 0,99], $p=0,04$; RD=-0,08 [95%CI: -0,16; -0,00], $p=0,04$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 były porównywalne w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=1,74 [95%CI: 0,90; 3,36], $p=ns$; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,08], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,81 [95%CI: 0,85; 3,85], $p=ns$; RD=0,03 [95%CI: -0,01; 0,06], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii (OR=2,44 [95%CI: 0,47; 12,68], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- stosowanie cemiplimabu było związane z **istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie** (OR=0,30 [95%CI: 0,21; 0,43], $p<0,00001$; RD=-0,25 [95%CI: -0,32; -0,18], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz **zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem łącznie** (OR=0,25 [95%CI: 0,17; 0,38], $p<0,00001$; RD=-0,26 [95%CI: -0,33; -0,19], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
- w grupach cemiplimabu i chemioterapii obserwowano zbliżone częstości występowania: ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,71 [95%CI: 0,42; 1,22], $p=ns$; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,02], $p=ns$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz

ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem (OR=0,63 [95%CI: 0,35; 1,16], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,01], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);

- częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia stopnia ≥ 3 były porównywalne w grupach cemiplimabu i chemioterapii (odpowiednio: OR=1,68 [95%CI: 0,76; 3,74], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=1,47 [95%CI: 0,59; 3,65], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu występowały ze zbliżoną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii (OR=0,19 [95%CI: 0,01; 4,02], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005], p=ns; NNH_{18,2 mies.}=na);
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupie cemiplimabu **istotnie statystycznie częściej niż w grupie chemioterapii obserwowano: ból stawów, niedoczynność tarczycy i ból kończyny** (odpowiednio: OR=4,06 [95%CI: 1,83; 9,00], p=0,0005; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p=0,0005; NNH_{18,2 mies.}=13 [95%CI: 8; 27]; OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p<0,0001; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=2,58 [95%CI: 1,06; 6,27], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,004; 0,07], p=0,03; NNH_{18,2 mies.}=27 [95%CI: 14; 270]);
- stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych:**
 - anemii (OR=0,42 [95%CI: 0,29; 0,59], p<0,00001; RD=-0,19 [95%CI: -0,27; -0,12], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - nudności (OR=0,45 [95%CI: 0,31; 0,65], p<0,0001; RD=-0,15 [95%CI: -0,22; -0,08], p<0,0001; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - wymiotów (OR=0,62 [95%CI: 0,41; 0,94], p=0,02; RD=-0,07 [95%CI: -0,14; -0,01], p=0,02; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - gorączki (OR=0,50 [95%CI: 0,32; 0,78], p=0,002; RD=-0,09 [95%CI: -0,15; -0,03], p=0,002; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - neutropenii (OR=0,11 [95%CI: 0,05; 0,27], p<0,00001; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,09], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - hiperglikemii (OR=0,23 [95%CI: 0,08; 0,70], p=0,01; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,01], p=0,005; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - zmniejszonej liczby neutrofilii (OR=0,07 [95%CI: 0,02; 0,29], p=0,0003; RD=-0,08 [95%CI: -0,12; -0,05], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - trombocytopenii (OR=0,11 [95%CI: 0,03; 0,50], p=0,004; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0006; NNH_{18,2 mies.}=na);
- pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii;
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii**

częstością występowania anemii (OR=0,37 [95%CI: 0,24; 0,57], $p<0,00001$; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na), neutropenii (OR=0,10 [95%CI: 0,03; 0,34], $p=0,0002$; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,04], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na), zmniejszonej liczby neutrofilii (OR=0,08 [95%CI: 0,01; 0,60], $p=0,01$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], $p=0,002$; NNH_{18,2 mies.}=na) oraz trombocytopenii (OR=0,10 [95%CI: 0,01; 0,83], $p=0,03$; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], $p=0,01$; NNH_{18,2 mies.}=na);

- pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii;
- zdarzenia niepożądane związane z odpornością łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie cemiplimabu niż w grupie chemioterapii (OR=26,75 [95%CI: 6,43; 111,24], $p<0,00001$; RD=0,15 [95%CI: 0,11; 0,19], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=6 [95%CI: 5; 9]). W grupie cemiplimabu obserwowano także istotnie statystycznie większe częstości występowania niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy (odpowiednio: OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], $p=0,01$; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], $p<0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=18,93 [95%CI: 1,10; 326,83], $p=0,04$; RD=0,03 [0,01; 0,05], $p=0,004$; NNH_{18,2 mies.}=33 [95%CI: 19; 103]). Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z odpornością (immunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie płuc, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, wysypka) występowały z porównywalnymi częstościami w obu grupach;
- stosowanie cemiplimabu było związane z istotnie statystycznie większą niż w grupie chemioterapii częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością stopnia ≥ 3 łącznie (OR=8,11 [95%CI: 1,85; 35,61], $p=0,006$; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,0008$; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 13; 51]). Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością stopnia ≥ 3 były zbliżone w obu grupach;
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie cemiplimabu z istotnie statystycznie większymi częstościami niż w grupie chemioterapii występowały niedoczynność tarczycy i bóle stawów (OR=38,05 [95%CI: 2,28; 634,37], $p=0,01$; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], $p<0,0001$; NNH_{18,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 30] oraz OR=5,75 [95%CI: 1,67; 19,83], $p=0,006$; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], $p=0,002$; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 13; 56]);
- stosowanie cemiplimabu związane było z istotnie statystycznie mniejszymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania następujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:
 - nudności (OR=0,24 [95%CI: 0,15; 0,38], $p<0,00001$; RD=-0,21 [95%CI: -0,27; -0,14], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - anemii (OR=0,14 [95%CI: 0,08; 0,23], $p<0,00001$; RD=-0,29 [95%CI: -0,35; -0,23], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - wymiotów (OR=0,27 [95%CI: 0,15; 0,48], $p<0,00001$; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,07], $p<0,00001$; NNH_{18,2 mies.}=na);
 - gorączki (OR=0,25 [95%CI: 0,11; 0,55], $p=0,0006$; RD=-0,07 [95%CI: -0,11; -0,03], $p=0,0002$; NNH_{18,2 mies.}=na);

- zapalenia jamy ustnej (OR=0,33 [95%CI: 0,15; 0,76], p=0,009; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,01], p=0,007; NNH_{18,2 mies.}=na);
- neutropenii (OR=0,12 [95%CI: 0,05; 0,28], p<0,00001; RD=-0,13 [95%CI: -0,17; -0,08], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na);
- zapaść (OR=0,20 [95%CI: 0,07; 0,52], p=0,001; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,03], p=0,0003; NNH_{18,2 mies.}=na);
- trombocytopenii (OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,43], p=0,006; RD=-0,05 [95%CI: -0,08; -0,02], p=0,0002; NNH_{18,2 mies.}=na);
- pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii;
- spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 stosowanie cemiplimabu związane było z **istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością występowania anemii, neutropenii i trombocytopenii** (odpowiednio: OR=0,14 [95%CI: 0,07; 0,27], p<0,00001; RD=-0,18 [95%CI: -0,23; -0,13], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=na; OR=0,11 [95%CI: 0,03; 0,36], p=0,0003; RD=-0,08 [95%CI: -0,11; -0,04], p<0,0001; NNH_{18,2 mies.}=na oraz OR=0,05 [95%CI: 0,00; 0,85], p=0,04; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,01], p=0,004; NNH_{18,2 mies.}=na);
- pozostałe poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 występowały z porównywalną częstością w grupach cemiplimabu i chemioterapii;
- w grupie cemiplimabu obserwowano **istotnie statystycznie większe niż w grupie chemioterapii częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania łącznie (reakcje związane z wlewem stopnia ≥ 2 , reakcje alergiczna/nadwrażliwości stopnia ≥ 2 , zdarzenia stopnia ≥ 3 o podłożu immunologicznym), w tym zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 łącznie** (odpowiednio: OR=75,21 [95%CI: 4,59; 1232,87], p=0,002; RD=0,11 [95%CI: 0,08; 0,15], p<0,00001; NNH_{18,2 mies.}=8 [95%CI: 6; 12] oraz OR=63,13 [95%CI: 3,84; 1038,23], p=0,004; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,13], p<0,00001; NNH=10 [95%CI: 7; 15]);
- **ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 występowały z istotnie statystycznie większymi częstościami w grupie cemiplimabu** (odpowiednio: OR=29,40 [95%CI: 1,75; 495,25], p=0,02; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,0002; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 14; 45] oraz OR=29,40 [95%CI: 1,75; 495,25], p=0,02; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,0002; NNH_{18,2 mies.}=21 [95%CI: 14; 45]);
- stosowanie cemiplimabu było związane z **istotnie statystycznie większymi niż w grupie chemioterapii częstościami występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania prowadzących do przerwania leczenia oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 prowadzących do przerwania leczenia** (odpowiednio: OR=25,17 [95%CI: 1,48; 427,17], p=0,03; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p=0,0007; NNH_{18,2 mies.}=25 [95%CI: 15; 58] oraz OR=25,17 [95%CI: 1,48; 427,17], p=0,03; RD=0,04 [95%CI: 0,02; 0,06], p=0,0007; NNH_{18,2 mies.}=25 [95%CI: 15; 58]);

- częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania były niskie (0-1,3% w grupie cemiplimebu i 0% w grupie chemioterapii; częstości te przedstawiono w suplemencie do publikacji Tewari 2022).

Opracowania wtórne

Do przeglądu włączono 2 opracowania wtórne (Maiorano 2022 i Wang 2024), w których zostały przedstawione wyniki badania bezpośrednio porównującego stosowanie cemiplimabu z chemioterapią w analizowanej populacji chorych (EMPOWER-Cervical 1). Wyniki te były spójne z prezentowanymi w niniejszej analizie.

Ocena efektywności praktycznej

Wyniki badania MITO 44 **potwierdziły korzyści ze stosowania cemiplimabu w populacji chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech**. Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu wypadły korzystnie w porównaniu z danymi eksperymentalnymi z badania EMPOWER-Cervical 1.

12 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cemiplimabu w monoterapii (Libtayo®; CEM) w porównaniu z koszykiem terapii (chemioterapią zgodnie z wyborem badacza) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

Stosowanie cemiplimabu w populacji dorosłych chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny związane jest z **istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu o 34% oraz zgonu lub progresji choroby o 25%** w porównaniu do stosowania chemioterapii. Zbliżone wyniki w zakresie przeżycia całkowitego obserwowano w subpopulacjach chorych w zależności od typu histologicznego ani stanu ekspresji PD-L1 (**istotna statystycznie redukcja ryzyka zgonu w zakresie 31-49%**). Stosowanie cemiplimabu związane jest także z **istotnie statystycznie większą częstością wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie i częściowej odpowiedzi na leczenie oraz z istotną statystycznie poprawą jakości życia chorych**.

Profil bezpieczeństwa cemiplimabu jest **akceptowalny z istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chemioterapii częstością wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie**.

Obserwowane w badaniu EMPOWER-Cervical 1 skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w analizowanej populacji chorych **zostały potwierdzone w badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech**.

Dostęp do terapii cemiplimabem wpłynie na wydłużenie przeżycia i poprawę jego jakości u chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, których możliwości leczenia w Polsce są ograniczone jedynie do chemioterapii. Wprowadzenie finansowania cemiplimabu w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy zapewni dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności.

13 Aneks

13.1 Strategia wyszukiwania badań

Tab. 44. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 19.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms]	87 352
#2	cervical cancer	129 806
#3	#1 OR #2	129 806
#4	"cemiplimab"[Supplementary Concept]	143
#5	cemiplimab	439
#6	#4 OR #5	439
#7	#3 AND #6	28

Tab. 45. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 19.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'cervical cancer'/exp	125 931
#2	'uterine cervix cancer'/exp	125 931
#3	'cervical cancer'	88 924
#4	#1 OR #2 OR #3	146 530
#5	'cemiplimab'/exp	2 194
#6	cemiplimab	2 276
#7	#5 OR #6	2 276
#8	#4 AND #7	202

Tab. 46. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 19.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees	3 450
#2	cervical cancer	7 315
#3	#1 OR #2	7 730
#4	cemiplimab	154
#5	#3 AND #4	18
#6	#5 in Trials	18

Tab. 47. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 19.04.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH DESCRIPTOR Uterine Cervical Neoplasms EXPLODE ALL TREES	541
#2	cervical cancer	447
#3	#1 OR #2	645
#4	cemiplimab	0
#5	#3 AND #4	0

13.2 Kryteria oceny choroby RECIST 1.1

Rodzaje zmian

Choroba mierzalna: zmiany mierzalne definiuje się jako te, które można dokładnie zmierzyć w co najmniej jednym wymiarze (najdłuższa zarejestrowana średnica) jako ≥ 20 mm (≥ 2 cm) na prześwietleniu klatki piersiowej lub jako ≥ 10 mm (≥ 1 cm) za pomocą tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego lub suwmiarki w badaniu klinicznym. Wszystkie wymiary guza należy zapisywać w mm (lub ułamkach dziesiętnych cm).

Złośliwe węzły chłonne: aby można je było uznać za patologicznie powiększone i mierzalne, węzeł chłonny musi mieć ≥ 15 mm ($\geq 1,5$ cm) w osi krótkiej podczas oceny za pomocą tomografii komputerowej (zalecana grubość warstwy tomografii komputerowej nie przekracza 5 mm [0,5 cm]). Na początku badania i w trakcie obserwacji mierzona i śledzona będzie tylko krótka oś.

Choroba niemierzalna: wszystkie inne zmiany (lub miejsca choroby), w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm [< 1 cm] lub patologiczne węzły chłonne o krótkiej osi ≥ 10 do < 15 mm [≥ 1 do $< 1,5$ cm]), są uważane za choroby niemierzalne. Uszkodzenia kości, choroba opon mózgowo-rdzeniowych, wodobrzusze, wysięk w opłucnej/osierdziu, zapalenie naczyń chłonnych skóry/zapalenie płuc, choroba zapalna piersi i guzy w jamie brzusznej (nieobjęte badaniem CT ani MRI) uważa się za niemierzalne.

Zmiany docelowe: wszystkie mierzalne zmiany chorobowe, maksymalnie do 2 zmian na narząd i łącznie 5 zmian, reprezentatywnych dla wszystkich zajętych narządów, należy zidentyfikować jako zmiany docelowe oraz zarejestrować i zmierzyć na początku badania. Zmiany docelowe należy wybierać na podstawie ich wielkości (zmiany o największej średnicy), muszą być one reprezentatywne dla wszystkich zajętych narządów, ale powinny także obejmować takie, które nadają się do powtarzalnych pomiarów. Czasami może się zdarzyć, że największa zmiana nie nadaje się do powtarzalnych pomiarów, w związku z czym należy wybrać następną co do wielkości zmianę, którą można zmierzyć w powtarzalny sposób. Suma średnic (najdłuższa w przypadku zmian innych niż węzłowe, krótsza oś w przypadku zmian węzłowych) wszystkich docelowych zmian zostanie obliczona i podana jako wyjściowa suma średnic. Jeżeli do sumy mają być ujęte węzły chłonne, to do sumy dodawana jest tylko oś krótka. Wyjściowa suma średnic zostanie wykorzystana jako

odniesienie do dalszego scharakteryzowania jakiegokolwiek obiektywnej regresji nowotworu w mierzalnym wymiarze choroby.

Zmiany niedocelowe: wszystkie inne zmiany (lub miejsca choroby), w tym wszelkie mierzalne zmiany wykraczające poza 5 zmian docelowych, należy zidentyfikować jako zmiany niedocelowe i należy je również zarejestrować na początku badania. Pomiary tych zmian nie są wymagane, ale w trakcie obserwacji należy odnotowywać obecność, brak lub w rzadkich przypadkach jednoznaczną progresję każdej z nich.

Kryteria odpowiedzi I: Ocena zmian docelowych

Całkowita odpowiedź (CR): zniknięcie wszystkich docelowych zmian chorobowych. Wszelkie patologiczne węzły chłonne (zarówno docelowe, jak i niedocelowe) muszą mieć zmniejszone w osi krótkiej do <10 mm (<1 cm).

Częściowa odpowiedź (PR): co najmniej 30% zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako punkt odniesienia wyjściową sumę średnic.

Progresja choroby (PD): co najmniej 20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje to sumę wyjściową, jeśli jest ona najmniejsza w badaniu). Oprócz względnego wzrostu o 20% suma musi również wykazywać bezwzględny wzrost o ≥ 5 mm ($\geq 0,5$ cm). Za progresję uważa się także pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.

Choroba stabilna (SD): brak wystarczającego zmniejszenia, aby zakwalifikować się do PR, ani wystarczającego zwiększenia, aby zakwalifikować się do PD, przyjmując jako punkt odniesienia najmniejsze średnice sumy podczas badania.

Kryteria odpowiedzi II: Ocena zmian innych niż docelowe

Całkowita odpowiedź (CR): zniknięcie wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszelkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<10 mm [<1 cm] krótka oś).

Nie-CR/nie-PD: trwałość jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normalnych granic.

Progresja choroby (PD): pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczna progresja istniejących zmian innych niż docelowe. Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przeważać nad statusem docelowej zmiany chorobowej. Musi odzwierciedlać ogólną zmianę stanu chorobowego, a nie pojedynczy wzrost zmiany chorobowej.

Tab. 48. Odpowiedź w punkcie czasowym: chore z chorobą docelową (\pm inną niż docelowa) (Tewari 2022).

Zmiany docelowe	Zmiany inne niż docelowe	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź na leczenie	Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie, kiedy potwierdzenie jest wymagane*
CR	CR	Nie	CR	Potwierdzenie >4 tyg.
CR	Nie-CR/nie-PD	Nie	PR	Potwierdzenie >4 tyg.
CR	Nie ocenione	Nie	PR	
PR	Nie-PD/nie wszystkie ocenione	Nie	PR	

Zmiany docelowe	Zmiany inne niż docelowe	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź na leczenie	Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie, kiedy potwierdzenie jest wymagane*
SD	Nie-PD/nie wszystkie ocenione	Nie	SD	Udokumentowane przynajmniej 1 raz >4 tyg. od początku badania
PD	Dowolne	Tak lub nie	PD	Brak wcześniejszej SD, PR lub CR
Dowolne	PD	Tak lub nie	PD	
Dowolne	Dowolne	Tak	PD	

* w wyjątkowych przypadkach jednoznaczna progresja zmian innych niż docelowe może zostać uznana za PD.

13.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 49. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Ocena jakości badań wtórnych

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

Ocena jakości badań wtórnych

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizi.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 15.12.2022 r.]

13.4 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 50. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

13.5 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

13.6 Arkusz oceny badania wg skali NICE

Arkusz oceny jakości badań jednoramiennych (w tym opisowych, seria przypadków) wg NICE składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

Tab. 51. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.

Pytanie	Odpowiedź	Punktacja
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak/Nie	0/1
Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?	Tak/Nie	0/1
Czy zostały jasno zdefiniowane raportowane punkty końcowe?	Tak/Nie	0/1
Czy dane były zbierane prospektywnie?	Tak/Nie	0/1
Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?	Tak/Nie	0/1
Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?	Tak/Nie	0/1
Czy wyniki badania zostały pogrupowane (m.in. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?	Tak/Nie	0/1

13.7 Spis badań włączonych

Tab. 52. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	EMPOWER-Cervical 1	<p>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.</p> <p>Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, Cristina de Melo A, Kim YM, Lisyanskaya AS, Samouëlian V, Kim HS, Gotovkin EA, Damian F, Chang CL, Takahashi S, Li J, Mathias M, Fury MG, Ivanescu C, Reaney M, LaFontaine PR, Lowy I, Harnett J, Chen CI, Tewari KS. EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2022 Oct;174:299-309.</p> <p>Tewari K.S., Monk B.J., Vergote I., Miller A., De Melo A.C., Kim H.-S., Kim Y.M., Lisyanskaya A., Samouëlian V., Lorusso D., Damian F., Chang C.-L., Gotovkin E.A., Takahashi S., Ramone D., Pikiel J., Maćkowiak-Matejczyk B., Alía E.M.G., Colombo N., Makarova Y., Rischin D., Lheureux S., Hasegawa K., Fujiwara K., Li J., Jamil S., Jankovic V., Chen C.-I., Seebach F., Weinreich D.M., Yancopoulos G.D., Lowy I., Mathias M., Fury M.G., Oaknin A. Survival With Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> 2022 77:6 (348-350).</p> <p>Nguyen J.-H., Epling D., Dolphin N., Paccaly A., Conrado D., Davis J.D., Al-Huniti N. Population pharmacokinetics modeling and exposure-response analyses of cemiplimab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer. <i>CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology</i> 2022 11:11 (1458-1471).</p> <p>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.</p> <p>Nguyen, J., et al. (2022). "Population pharmacokinetics (POPPK) modeling and exposure-response (ER) relationship analyses of cemiplimab (CEMI) in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (R/M CC)." <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> 111(SUPPL 1): S38. Abstrakt.</p> <p>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.</p> <p>Oaknin, A., et al. (2021) Impact of cemiplimab on quality of life (QoL), functioning and symptoms in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma: results from EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9. <i>Annals of Oncology</i> 32, S755-s756 DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1225. Abstrakt.</p> <p>Tewari, K., et al. (2020) GOG 3016/ENGOT-cx9: an open-label, multi-national, randomized, phase III trial of cemiplimab, an anti-programmed</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		death (PD)-1, versus investigator's choice (IC) chemotherapy in ≥ 2 line recurrent or metastatic cervical cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> 159, 160-161 DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.05.233. Abstrakt.
		Tewari, K., et al. (2021). "EMPOWER-cervical 1/GOG-3016/ENGOT-CX9: Results of phase 3 trial of cemiplimab vs investigator's choice chemotherapy in recurrent/metastatic cervical carcinoma." <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 31(SUPPL 4): A1. DOI: 10.1136/ijgc-2021-IGCS.1. Abstrakt.
		Tewari, K., et al. (2018) GOG 3016/ENGOT-cx9: an open-label, multinational, randomized, phase 3 trial of cemiplimab, an anti-PD-1, versus investigator's choice (IC) chemotherapy in ≥ 2 line recurrent or metastatic cervical cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15-suppl.TPS5600. Abstrakt.
		Tewari, K., et al. (2018) GOG 3016/ENGOT-cx9: an open-label, multinational, randomized, phase III trial of cemiplimab, an anti-PD-1, versus investigator's choice (IC) chemotherapy in ≥ 2 second-line recurrent or metastatic cervical cancer. <i>Annals of Oncology</i> 29, ix86- DOI: 10.1093/annonc/mdy436.027. Abstrakt.
		Tewari, K., et al. (2018) T1P GOG 3016/ENGOT-cx9: an open-label, multinational, randomized, phase III trial of cemiplimab, an anti-PD-1, versus investigator's choice (IC) chemotherapy in ≥ 2 second-line recurrent or metastatic cervical cancer. <i>Annals of Oncology</i> 29. Abstrakt.
Opracowania wtórne		
1	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.
2	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.
Efektywność praktyczna		
1	MITO 44	Tuninetti V, Virano E, Salutari V, Ricotti A, Pisano C, Ducceschi M, Turitto G, Scandurra G, Petrella MC, Forestieri V, Rizzetto M, Mammoliti S, Artioli G, Cioffi R, Borsotti L, 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.

13.8 Spis badań wykluczonych

Tab. 53. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Huang W, Liu J, Xu K, Chen H, Bian C. PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced or metastatic cervical cancer: From bench to bed. <i>Front Oncol</i> . 2022 Oct 14;12:849352. doi: 10.3389/fonc.2022.849352.	Brak informacji o przeszukanych bazach danych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
2	Kovács SA, Györfy B. Transcriptomic datasets of cancer patients treated with immune-checkpoint inhibitors: a systematic review. <i>J Transl Med.</i> 2022 May 31;20(1):249. doi: 10.1186/s12967-022-03409-4.	Brak cech przeglądu systematycznego
3	Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, Gupta M, Ardianto C, Goh KW, Hussain Z, Shafqat N. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Oct 24;14(21):5205. doi: 10.3390/cancers14215205.	Brak cech przeglądu systematycznego
4	Mao Y, Xie H, Lv M, Yang Q, Shuang Z, Gao F, Li S, Zhu L, Wang W. The landscape of objective response rate of anti-PD-1/L1 monotherapy across 31 types of cancer: a system review and novel biomarker investigating. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2023 Jul;72(7):2483-2498.	Brak wyników dla analizowanej interwencji
5	Safa H, Tamil M, Spiess PE, Manley B, Pow-Sang J, Gilbert SM, Safa F, Gonzalez BD, Oswald LB, Semaan A, Diab A, Chahoud J. Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials Leading to Cancer Immunotherapy Drug Approvals From 2011 to 2018: A Systematic Review. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2021 May 4;113(5):532-542.	Brak cech przeglądu systematycznego
6	Tan S, Sivakumar S, Segelov E, Nicholls SJ, Nelson AJ. Cardiovascular risk factor reporting in immune checkpoint inhibitor trials: A systematic review. <i>Cancer Epidemiol.</i> 2023 Apr;83:102334. doi: 10.1016/j.canep.2023.102334.	Brak wyników dla analizowanej interwencji w analizowanej populacji
Efektywność praktyczna		
1	Ahern E, Allen MJ, Schmidt A, Lwin Z, Hughes BGM. Retrospective analysis of hospital admissions due to immune checkpoint inhibitor-induced immune-related adverse events (irAE). <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2021 Apr;17(2):e109-e116.	Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji
2	Wang L, Li X, Zhao B, Mei D, Jiang J, Duan J. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Tumor Lysis Syndrome: A Real-World Pharmacovigilance Study. <i>Front Pharmacol.</i> 2021 Sep 23;12:679207. doi: 10.3389/fphar.2021.679207.	Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji

13.9 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 54. Krytyczna ocena badania EMPOWER-Cervical 1.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
EMPOWER-Cervical 1					
Międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją	97 ośrodków, w tym 5 ośrodków w Polsce	Chore z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy	<ul style="list-style-type: none"> • CEM 350 mg co 3 tygodnie, N=304, • wybór badacza, N=304. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) - czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź MG-ADL (poprawa o $\geq 2,0$ punktu w stosunku do wartości wyjściowych) w dniu 43 (wizyta 10); • 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 European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30); • bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane. 	3 pkt. w skali Jadad; niskie ryzyko błędu systematycznego wg skali Cochrane w zakresie zdecydowanej większości domen, wysokie ryzyko błędu systematycznego dla domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, z uwagi na otwarty charakter badania
Kryteria włączenia[^]				Kryteria wykluczenia^{***}	
<ul style="list-style-type: none"> • nawrotowy, przetrwały i/lub przerzutowy rak szyjki macicy, z brakiem opcji wyleczenia (chirurgia lub radioterapia z chemioterapią lub bez); • dopuszczalne histologie: rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak i rak gruczolakowaty; brak kwalifikacji mięsaków i nowotworów neuroendokrynych (na potrzeby badania rak gruczolakowaty był klasyfikowany jako gruczolakorak); • progresja lub nawrót w ciągu 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii zawierającej platynę stosowanej w leczeniu nawrotu lub przerzutów; 				<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie osłabienie jamy ustnej i gardła lub układu oddechowego; • trwające lub niedawne (w ciągu 5 lat) objawy choroby autoimmunologicznej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, lub stosowanie glikokortykoidów w ramach leczenia immunosupresyjnego (>10 mg prednizonu na dobę lub dawka równoważna) w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; 	

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
<ul style="list-style-type: none"> • choroba mierzalna zgodnie z definicją RECIST 1.1;** • stan sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0 lub 1; • wiek ≥ 18 lat; • prawidłowe funkcje wątroby, nerek i szpiku kostnego (szczegóły w protokole z badania); • przewidywana długość życia > 12 tygodni; • wcześniejsza terapia bewacyzumabem i paklitakselem (lub odmowa leczenia, uznanie leczenia za nieodpowiednie lub, w przypadku bewacyzumabu, brak dostępności do leku; przed włączeniem do badania konieczne było przerwanie leczenia bewacyzumabem z powodu progresji lub zdarzeń niepożądanych). 					<ul style="list-style-type: none"> • aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub prątkowe, które uznano za wymagające leczenia; • typ histologiczny raka: mięsak lub nowotwór neuroendokryny; • wcześniejsza terapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1; • leczenie innymi ogólnoustrojowymi lekami immunomodulującymi w ciągu 4 tygodni przed datą włączenia do badania.
<p>* zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p>^ przedstawiono główne kryteria włączenia wymienione w publikacji głównej z badania (Tewari 2022) oraz w protokole z badania; szczegółowe kryteria zostały przedstawione w załączniku do publikacji (protokół badania).</p> <p>** mierzalną chorobę definiuje się jako co najmniej jedną zmianę, którą można dokładnie zmierzyć w co najmniej 1 wymiarze (odnotowuje się najdłuższy wymiar). Każda zmiana musi mieć wielkość ≥ 10 mm mierzona za pomocą tomografii komputerowej (CT), rezonansu magnetycznego (MRI) lub pomiaru suwmiarką w badaniu klinicznym; lub ≥ 20 mm mierzone na prześwietleniu klatki piersiowej. Węzły chłonne muszą mieć >15 mm w osi krótkiej podczas pomiaru za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego;</p> <p>*** przedstawiono kryteria wykluczenia wymienione w publikacji głównej z badania (Tewari 2022); szczegółowe kryteria zostały przedstawione w załączniku do publikacji (protokół badania).</p>					

Tab. 55. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Maiorano 2022.

Maiorano 2022				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny bez metaanalizy	Badania kliniczne fazy I-IV opublikowane w języku angielskim	Chore z przerzutowym / nawracającym rakiem szyjki macicy	Inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego, w tym cemiplimab	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie; kontrola choroby; przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite; zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trialsz datą odcięcia 31 marca 2022 r.			17 badań, w tym badanie EMPOWER-Cervical 1	

Tab. 56. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Wang 2024.

Wang 2024				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Bd	Dorośle chore z zaawansowanym, przerzutowym lub nawracającym rakiem szyjki macicy	Inhibitory PD-1, w tym cemiplimab	<ul style="list-style-type: none"> ogólna odpowiedź na leczenie; 1-roczone przeżycie całkowite; 1-roczone przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite; przeżycie wolne od progresji choroby; zdarzenia niepożądane.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, EMBASE, and the Cochrane Collaboration Library z datą odcięcia do września 2023 r.			19 badań, w tym badanie EMPOWER-Cervical 1	

13.10 Refundowane technologie medyczne

Tab. 57. Leki refundowane w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Katalog B								
Pembrolizumab								
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	13039,48	14082,64	14927,60	14927,60	bezpłatny
Katalog C								
Bewacyzumab								
Alymys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1700,00	1836,00	1946,16	1946,16	bezpłatny
Alymys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	425,00	459,00	486,54	486,54	bezpłatny
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1085,00	1171,80	1242,11	486,54	bezpłatny
Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	4340,00	4687,20	4968,43	1946,16	bezpłatny
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	2005,40	2165,83	2295,78	1946,16	bezpłatny
Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	501,35	541,46	573,94	486,54	bezpłatny
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1690,00	1825,20	1934,71	1934,71	bezpłatny
Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	422,50	456,30	483,68	483,68	bezpłatny
Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1100,00	1188,00	1259,28	1259,28	bezpłatny
Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	275,00	297,00	314,82	314,82	bezpłatny
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	bezpłatny
Bleomycyna								
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	bezpłatny
Karboplatyna								
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	23,00	24,84	26,33	15,07	bezpłatny
Cisplatyna								
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	bezpłatny
Cyklofosfamid								
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	58,26	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	11,65	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	bezpłatny
Dakarbazyna								
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	bezpłatny
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	bezpłatny
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	bezpłatny
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	bezpłatny
Doksorubicyna								
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,12	10,93	11,59	7,78	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,84	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,68	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	7,78	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	bezpłatny
Etopozyd								
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	bezpłatny
Fluorouracyl								
5-Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	bezpłatny
5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	bezpłatny
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	059099907748 07	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	bezpłatny
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	059099907747 91	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	bezpłatny
Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	059099904778 14	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	bezpłatny
Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	059099904780 19	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	bezpłatny
Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	059099904779 13	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	bezpłatny
Ifosfamid								
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	059099902411 18	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	059099902412 17	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	bezpłatny
Irinotecan								
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	050555657313 45	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	050555657313 21	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	050555657313 52	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	050555657313 38	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	059099907969 46	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	059099907269 43	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	bezpłatny
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	059099907969 53	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	bezpłatny
Paklitaxel								
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,40	67,39	71,43	71,43	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	125,00	135,00	143,10	143,10	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	bezpłatny
Topotekan								
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	65,00	70,20	74,41	74,41	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	260,00	280,80	297,65	297,64	bezpłatny
Winkrystyna								
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	bezpłatny
Winorelbina								
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	450,80	486,86	516,08	229,00	bezpłatny
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2254,00	2434,32	2580,38	1145,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	bezpłatny

Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy
Analiza kliniczna

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	bezpłatny
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	bezpłatny
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	bezpłatny
Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	bezpłatny

13.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 58. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	13.6	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 1	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	13.6	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	13.1	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 1	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7.2	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 1	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy (diagram QUOROM/PRISMA).....	29
Ryc. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (OR).	40
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (RD).	40
Ryc. 4. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita...47	
Ryc. 5. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z rakiem płaskonabłonkowym.	48
Ryc. 6. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym.	49
Ryc. 7. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych.	50
Ryc. 8. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych według stanu ekspresji PD-L1.....	52
Ryc. 9. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita.	53
Ryc. 10. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z rakiem płaskonabłonkowym.....	54
Ryc. 11. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym.....	54
Ryc. 12. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - populacja całkowita (OR).....	56
Ryc. 13. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - populacja całkowita (RD).....	57
Ryc. 14. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z rakiem płaskonabłonkowym (OR).....	60
Ryc. 15. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z rakiem płaskonabłonkowym (RD).....	61
Ryc. 16. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym (OR).....	62
Ryc. 17. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z gruczolakorakiem i rakiem gruczolakowatym (RD).....	63
Ryc. 18. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1 (OR).....	64
Ryc. 19. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1 (RD).	65
Ryc. 20. Procentowa zmiana docelowych zmian chorobowych w czasie w badaniu EMPOWER-Cervical 1.....	65
Ryc. 21. Zmiana skali GHS/QoL w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita (Tewari 2022).	66
Ryc. 22. Zmiana skali GHS/QoL w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja SCC (Oaknin 2022).	67

Ryc. 23. Zmiana skali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita (Oaknin 2022).	67
Ryc. 24. Zmiana skali funkcjonowania fizycznego EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja SCC (Oaknin 2022).	67
Ryc. 25. Zmiana wyników skal GHS/QoL i dotyczących funkcjonowania EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (Oaknin 2022).	68
Ryc. 26. Zmiana wyników skal dotyczących objawów EORTC QLQ-C30 w badaniu EMPOWER-Cervical 1 (Oaknin 2022).	69
Ryc. 27. Czas do ostatecznego pogorszenia cz.1 (Oaknin 2022).	70
Ryc. 28. Czas do ostatecznego pogorszenia cz.2 (Oaknin 2022).	71
Ryc. 29. Czas do ostatecznego pogorszenia - GHS/QoL i skale dotyczące funkcjonowania (Oaknin 2022).	72
Ryc. 30. Czas do ostatecznego pogorszenia - skale dotyczące objawów (Oaknin 2022).	73
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane łącznie: CEMI vs CHEM (OR).	80
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane łącznie: CEMI vs CHEM (RD).	81
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie: CEMI vs CHEM (OR).	83
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie: CEMI vs CHEM (RD).	84
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).	87
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).	88
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).	89
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).	90
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3: CEMI vs CHEM (OR).	91
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 3: CEMI vs CHEM (RD).	92
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 4: CEMI vs CHEM (OR).	93
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane cz. 4: CEMI vs CHEM (RD).	93
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).	96
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).	97
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).	98

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).	99
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 3: CEMI vs CHEM (OR).	100
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 3: CEMI vs CHEM (RD).	101
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 4: CEMI vs CHEM (OR).	102
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 cz. 4: CEMI vs CHEM (RD).	102
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością: CEMI vs CHEM (OR).	104
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością: CEMI vs CHEM (RD).	105
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM (OR).	107
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM (RD).	108
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).	111
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).	112
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).	113
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).	114
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (OR).	116
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 1: CEMI vs CHEM (RD).	117
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (OR).	118
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 cz. 2: CEMI vs CHEM (RD).	119
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie: CEMI vs CHEM (OR).	121
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie: CEMI vs CHEM (RD).	122
Ryc. 65. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu MITO 44 - populacja całkowita.	125
Ryc. 66. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu MITO 44 - populacja całkowita.	125

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	14
Tab. 2. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka szyjki macicy na podstawie danych ICO 2023, ICO 2023pl i GLOBOCAN 2020 (AWA Keytruda 2024).....	15
Tab. 3. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.....	24
Tab. 4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	24
Tab. 5. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	26
Tab. 6. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 1.....	31
Tab. 7. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.....	31
Tab. 8. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	32
Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	32
Tab. 10. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.....	34
Tab. 11. Charakterystyka pacjentów w badaniu EMPOWER-Cervical 1.....	35
Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych w badaniu EMPOWER-Cervical 1 włączonym do analizy.....	37
Tab. 13. Przyczyny i liczby chorych, którzy przegrali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1.	39
Tab. 14. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1.	40
Tab. 15. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 24.04.2024 r.	40
Tab. 16. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 24.04.2024 r.	41
Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	42
Tab. 18. Analiza skuteczności w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - odpowiedź na leczenie. ..	44
Tab. 19. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita.	46
Tab. 20. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje w zależności od typu histologicznego.	47
Tab. 21. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych w zależności od chemioterapii (wyboru badacza) przed randomizacją.....	49
Tab. 22. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych według stanu ekspresji PD-L1.....	51
Tab. 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - populacja całkowita.	52
Tab. 24. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje w zależności od typu histologicznego.	53
Tab. 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - subpopulacje chorych według stanu ekspresji PD-L1.	54

Tab. 26. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - populacja całkowita.	55
Tab. 27. Odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - chore z rakiem płaskonabłonkowym.	58
Tab. 28. Ogólna odpowiedź na leczenie w badaniu EMPOWER-Cervical 1: CEMI vs CHEM - subpopulacje w zależności od stanu ekspresji PD-L1.	63
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane.	74
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane łącznie: CEMI vs CHEM.	79
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie: CEMI vs CHEM.	82
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane: CEMI vs CHEM.	85
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM.	94
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością: CEMI vs CHEM.	103
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane związane z odpornością stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM.	106
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: CEMI vs CHEM.	109
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 : CEMI vs CHEM.	115
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu EMPOWER-Cervical 1 - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania łącznie: CEMI vs CHEM.	120
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu MITO 44: porównanie z badaniem EMPOWER-Cervical 1.	124
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu MITO 44 - zdarzenia niepożądane: porównanie z badaniem EMPOWER-Cervical 1.	126
Tab. 41. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT (NICE 2005, AOTMiT 2016).	128
Tab. 42. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimab (na dzień 28.04.2024 r.).	129
Tab. 43. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących cemiplimab.	130
Tab. 44. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 19.04.2024 r.	146
Tab. 45. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 19.04.2024 r.	146
Tab. 46. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 19.04.2024 r.	146

Tab. 47. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu w leczeniu chorych z rakiem szyjki macicy w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 19.04.2024 r.	147
Tab. 48. Odpowiedź w punkcie czasowym: chore z chorobą docelową (\pm inną niż docelowa) (Tewari 2022).	148
Tab. 49. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	149
Tab. 50. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).....	154
Tab. 51. Ocena jakości badań jednoramiennych - skala NICE.	157
Tab. 52. Spis badań włączonych do przeglądu.	158
Tab. 53. Spis badań wykluczonych z przeglądu.	159
Tab. 54. Krytyczna ocena badania EMPOWER-Cervical 1.	161
Tab. 55. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Maiorano 2022.	163
Tab. 56. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Wang 2024.	163
Tab. 57. Leki refundowane w leczeniu raka szyjki macicy (Obwieszczenie MZ).	164
Tab. 58. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ)..	173

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- APD Libtayo** ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w leczeniu raka szyjki macicy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- AWA Keytruda 2024** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach nowego programu lekowego: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)” Analiza weryfikacyjna 2024.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 07.05.2024 r.]
- 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). *Immuno-Oncology and Technology* 16, DOI: 10.1016/j.iotech.2022.100280. Abstrakt.
- ChPL Libtayo** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 15.04.2024 r.]
- EnduraVigilance 2024** <https://www.adrreports.eu/pl/index.html> [dostęp 30.04.2024 r.]
- Fayers 2001** Fayers PM. Interpreting quality of life data. *Eur J Cancer* 2001;37:1331-4.
- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN 2022. World.
<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf> [dostęp 08.05.2024 r.]
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- ICO 2023** ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Human Papillomavirus and Related Diseases Report EUROPE, 2023.
<https://hvpcentre.net/statistics/reports/XEX.pdf> [dostęp 08.05.2024 r.]
- ICO 2023pl** ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, Poland Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2023.
https://hvpcentre.net/statistics/reports/POL_FS.pdf [dostęp 08.05.2024 r.]
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- KRN raporty** <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp 15.05.2024 r.]
- Migden 2018** Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341-51.
- Migden 2020** Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 294-305.
- NICE 2005** Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technol Assess*. 2005 Jan;9(2):iii-iv, 1-146.
- 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. *Annals of Oncology* 33, 5781 DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.647. Abstrakt.

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 16.04.2024 r.]
Onkonet 2021	Onkonet. Rak szyjki macicy. Aktualizacja 2021. https://www.onkonet.pl/dp_nnr_rakszyjkimacicy.php [dostęp 07.05. 2024 r.]
PTG 2015	Nowak-Markowitz E, Basta A, Kotarski J i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Leczenie systemowe nawrotowego i przetrwałego raka szyjki macicy. <i>Ginekol Pol.</i> 2015, 86, 712-714.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <i>Dz.U.</i> 2023 poz. 2345.
Sezer 2021	Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. <i>Lancet</i> 2021; 397: 592-604.
Singh 2023	Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, Arbyn M, Basu P, Bray F, Vaccarella S. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. <i>Lancet Glob Health.</i> 2023 Feb;11(2):e197-e206.
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, Bellerio M, Rognone C, Carbone V, Ferrandina G, Mantiero M, Azzolina C, Geninatti E, Pignata S, Valabrega G. Real-life efficacy and safety of cemiplimab in advanced cervical cancer from a nominal use program in Italy: The MITO 44 study. <i>Eur J Cancer.</i> 2024 Mar 30;203:114039. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114039.
WHO-UMC 2024	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp 30.04.2024 r.]