



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: TREMELIMUMABUM**

***INDICAȚIE: în asociere cu durvalumab este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil***

**Data depunerii dosarului**

**29.05.2024**

**Numărul dosarului**

**17479**

**PUNCTAJ: 65**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TREMELIMUMABUM

1.2. DC: IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF03

1.4 Data eliberării APP: 20 februarie 2023

1.5. Deținătorul de APP: ASTRAZENECA AB - SUEDIA

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
<b>Concentrație</b>	Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține tremelimumab 20 mg
<b>Calea de administrare</b>	Perfuzie intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	Imjudo 20 mg/ml, Cutie cu 1 fl. De 15 ml conc. Pt. sol. Perf.

1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății nr. AR 4305 din 06.03.2024:

<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flac. care conține 15 ml conc. Pt. sol.perf.
<b>Concentrație</b>	20 mg/ml
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	99040,20
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	99040,20

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

*Indicație terapeutică :*

IMJUDO în asociere cu durvalumab este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

Doze și mod de administrare

Mod de administrare

IMJUDO se administrează intravenos. Trebuie administrat după diluare în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.



<b>Indicație</b>	<b>Doza recomandată de IMJUDO</b>	<b>Durata tratamentului</b>
CHC în stadiu avansat sau nerezecabil	IMJUDO 300 mg <sup>a</sup> ca doză unică administrată în asociere cu durvalumab 1500 mg <sup>a</sup> în Ciclul 1/Ziua 1, urmată de durvalumab în monoterapie la intervale de 4 săptămâni	Până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile

<sup>a</sup> Pentru IMJUDO, pacienților cu CHC și greutate corporală de 40 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu IMJUDO 4 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 40 kg. Pentru durvalumab, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 30 kg.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥65 ani).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMJUDO la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt destul de limitate pentru a stabili o concluzie la această populație de pacienți.

##### *Insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMJUDO la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a formula concluzii pentru această populație de pacienți.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea IMJUDO la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite cu privire la NSCLC, SCLC, BTC și CHC. Nu sunt disponibile date. În afara indicațiilor sale autorizate, IMFINZI în asociere cu tremelimumab a fost studiat la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu neuroblastom, tumoră solidă și sarcom, totuși rezultatele studiului nu au ajuns la concluzia că beneficiile unei astfel de utilizări depășesc riscurile.

#### **Precizare Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate (SETS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață, ASTRAZENECA AB - SUEDIA, prin reprezentanț AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TREMELIMUMABUM și DC IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică *în asociere cu durvalumab este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

## **Carcinomul hepatocelular**

Carcinomul hepatocelular este cel mai frecvent cancer hepatic primar (80 până la 90%). Particularitatea sa este că se dezvoltă în peste 75% din cazuri într-un ficat afectat de ciroză, mai rar într-o altă boală hepatică necrotică și, în mod excepțional, într-un ficat sănătos. Etiologiile acestei ciroze sunt multiple (alcoolism cronic, ficatul gras non-alcoolic, VHB, VHC, boli autoimune etc.) și variază în funcție de țară.

Principalii factori de prognostic pentru carcinomul hepatocelular sunt extensia tumorii, agresivitatea și viteza de creștere a tumorii, starea generală a pacientului și funcția hepatică.

Carcinomul de ficat nu provoacă simptome până când boala nu este avansată. Aceasta explică diagnosticul său târziu și prognosticul nefavorabil.

În stadiul avansat, CHC poate obstrucționa vena portă și/sau căile biliare. În consecință, dezvoltarea icterului și uneori a ascitei pot fi cauza diagnosticului de CHC foarte avansat. Sângerarea internă de la ruptura unei tumori de la suprafața ficatului poate fi, de asemenea, cauza descoperirii bolii. În mod excepțional, tumora este descoperită la palparea unei mase abdominale.

CHC reprezintă a 4-a cauză de mortalitate prin cancer la nivel mondial.

Clasificarea „Barcelona Clinic Liver Cancer” este un algoritm terapeutic care utilizează starea generală a pacientului (scor ECOG), dimensiunea tumorii, scorul Child-Pugh (considerat că reflectă funcția hepatică), numărul de leziuni tumorale, diseminarea vasculară și prezența metastazelor extrahepatice. Permite clasificarea pacienților în 4 grupe. Recomandările europene au folosit această clasificare pentru a ghida managementul terapeutic al HCC13,14, chiar dacă în prezent nu există o clasificare prognostică consensuală.

Cele mai recente recomandări BCLC 202214 recomandă utilizarea combinației atezolizumab-bevacizumab sau a combinației durvalumab-tremelimumab ca tratament de primă linie pentru CHC.

Asocierea atezolizumab + bevacizumab va deveni standardul de îngrijire în prima linie ca terapie sistemică pentru CHC, conform ghidului ESMO actualizat în 2021. Cu toate acestea, 20% dintre pacienți nu răspund la atezolizumab plus bevacizumab și supraviețuirea mediană fără progresie de numai 6,8 luni, crește necesitatea de a defini opțiuni pentru terapia de linia a doua.

Medicamentele de linia a doua au fost până acum testate numai după insuficiență/intoleranță la sorafenib și în prezent nu există date ale studiului de fază III pentru a confirma alegerea liniei a doua-a de terapie la pacienții cu CHC care au primit terapii alternative de primă linie.

BCLC staging and treatment options according to level of evidence and approval status

BCLC stage	Treatment (standard of care)	Indication constraints based on tumour burden and liver function	Alternative treatment
0-A Single tumour any size or up to three nodules ≤3 cm Preserved liver function ECOG PS 0	Resection [III, A] Transplantation [III, A] Thermal ablation [III, A]  TACE [I, A]	Adequate size and function of remnant liver Size ≤5 cm, number of nodules ≤3 Size ≤3 cm, not adjacent to vessels or bile duct Contraindications against resection and thermal ablation. Bridging to transplantation	SBRT [III, C] HDR brachytherapy [III, C] SIRT [III, C]
B Multinodular Preserved liver function ECOG PS 0	TACE [I, A]	Size 5-10 cm, tumour nodules accessible to supra-selective catheterisation	Transplantation [III, A] Resection [III, A] Systemic therapy (not suitable for local therapies) [I, A] SIRT (liver confined, good liver function, no systemic therapy feasible)
C Portal invasion Extrahepatic spread Preserved liver function ECOG PS 0-2	Atezolizumab plus bevacizumab (first line) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] Option: Sorafenib (first line) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] Lenvatinib (first line) [I, A] <sup>a</sup> Standard after sorafenib: Cabozantinib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3] Regorafenib <sup>b</sup> [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] Ramucirumab <sup>c</sup> [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 1] Option after atezolizumab plus bevacizumab/lenvatinib: Sorafenib [V, C] Lenvatinib [V, C] Cabozantinib [V, C] Regorafenib <sup>b</sup> [V, C] Ramucirumab <sup>c</sup> [V, C]	Child–Pugh A   Child–Pugh A Tolerability to sorafenib, (regorafenib) AFP ≥400 ng/ml for ramucirumab	SIRT (liver confined, good liver function, no systemic therapy feasible)
D End-stage liver function ECOG PS 3-4	BSC [III, A]		

AFP,  $\alpha$ -fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO-MCBS, European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale; HDR, high dose rate; PS, performance status; SBRT, stereotactic body radiotherapy; SIRT, selective internal radiotherapy; TACE, transarterial chemoembolisation; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

<sup>a</sup> Noninferiority to sorafenib established; no evaluable benefit.

<sup>b</sup> Regorafenib is not recommended in TKI-naïve patients.

<sup>c</sup> Ramucirumab is only recommended in patients with an AFP level ≥400 ng/ml.

## **EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ IMJUDO/ TREMELIMUMABUM**

### **CHC - Studiul HIMALAYA**

Eficacitatea IMJUDO 300 mg în doză unică în asociere cu durvalumab a fost evaluată în studiul HIMALAYA, un studiu multicentric, randomizat, cu design deschis, la pacienții cu CHC nerezecabil confirmat, care nu au fost tratați sistemic anterior pentru CHC. Studiul a inclus pacienți cu BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) în stadiul C sau B (neeligibili pentru terapie loco-regională) și scor Child-Pugh clasa A.



Studiul a exclus pacienții cu metastaze cerebrale sau cu antecedente de metastaze cerebrale, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B sau C; hemoragie gastrointestinală activă sau documentată anterior în interval de 12 luni; ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni; encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de inițierea tratamentului; tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior.

Pacienții cu varice esofagiene au fost incluși, cu excepția celor cu hemoragie gastrointestinală activă sau documentată anterior în interval de 12 luni anterior înrolării în studiu.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de invazia macrovasculară (da versus nu), etiologia bolii hepatice (virusul hepatitei B confirmat versus virusul hepatitei C confirmat versus altele) și statusul de performanță ECOG (0 versus 1). Studiul HIMALAYA a randomizat 1171 de pacienți în raport 1:1:1 la:

- IMFINZI: durvalumab 1500 mg la intervale de 4 săptămâni.
- Tremelimumab 300 mg în doză unică + IMFINZI 1500 mg; urmat de IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni.
- Sorafenib 400 mg de două ori pe zi.

Evaluările tumorale au fost efectuate la intervale de 8 săptămâni în primele 12 luni și apoi la intervale de 12 săptămâni. Evaluarea rezultatelor de supraviețuire a fost efectuată în fiecare lună în primele 3 luni de la întreruperea tratamentului și apoi la intervale de 2 luni.

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea globală (SG) în evaluarea IMJUDO 300 mg în doză unică în asociere cu durvalumab comparativ cu sorafenib. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), rata de răspuns obiectiv (RRO) evaluată de investigator și durata răspunsului (DR) conform RECIST v1.1.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost bine echilibrate între brațele de studiu. Datele demografice inițiale ale populației globale a studiului au fost următoarele: bărbați (83,7%), vârsta < 65 de ani (50,4%), caucazieni (44,6%), asiatici (50,7%), afro-americieni (1,7%), altă rasă (2,3%), SP ECOG 0 (62,6%); scorul clasei Child-Pugh A (99,5%), invazie macrovasculară (25,2%), răspândire extrahepatică (53,4%), AFP inițială < 400 ng/ml (63,7%), AFP inițială ≥ 400 ng/ml (34,5%), etiologie virală; hepatita B (30,6%), hepatita C (27,2%), fără infecție (42,2%), rezultat PD-L1 evaluabil (86,3%), PD-L1 TAP ≥ 1% (38,9%), PD-L1 TAP < 1% (48,3%) [testul Ventana PD-L1 (SP263)].

**Rezultatele de eficacitate pentru IMJUDO 300 mg plus durvalumab versus Sorafenib din studiul HIMALAYA**

	<b>IMJUDO 300 mg + durvalumab (n= 393)</b>	<b>Sorafenib (n= 389)</b>
<b>Durata perioadei de monitorizare</b>		
Perioada de monitorizare mediană (luni) <sup>a</sup>	33,2	32,2
<b>SG</b>		
Număr de decese (%)	262 (66,7)	293 (75,3)
<b>SG mediană (luni)</b> <b>(ÎÎ 95%)</b>	<b>16,4</b> <b>(14,2, 19,6)</b>	<b>13,8</b> <b>(12,3, 16,1)</b>
<b>RR (ÎÎ 95%)</b>	<b>0,78 (0,66, 0,92)</b>	
Valoarea p <sup>b</sup>	0,0035	
<b>SFP</b>		
Număr de evenimente (%)	335 (85,2)	327 (84,1)
<b>SFP mediană (luni)</b> <b>(ÎÎ 95%)</b>	<b>3,78</b> <b>(3,68, 5,32)</b>	<b>4,07</b> <b>(3,75, 5,49)</b>
<b>RR (ÎÎ 95%)</b>	<b>0,90 (0,77, 1,05)</b>	
<b>RRO</b>		
<b>RRO n (%)<sup>c</sup></b>	79 (20,1)	20 (5,1)
Răspuns complet n (%)	12 (3,1)	0
Răspuns parțial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)
<b>DR</b>		
<b>DR mediană (luni)</b>	22,3	18,4

<sup>a</sup> Calculată cu ajutorul unei tehnici Kaplan-Meier inversată (cu inversarea indicatorului pentru cenzurare).

<sup>b</sup> Pe baza unei funcții de tip alfa Lan-DeMets cu o limită de tip O'Brien Fleming și a numărului real de evenimente observate, limita pentru declararea semnificației statistice pentru IMJUDO 300 mg + durvalumab versus Sorafenib a fost de 0,0398 (Lan și DeMets 1983).

<sup>c</sup> Răspuns complet confirmat.

ÎÎ=interval de încredere.



## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 24 mai 2023, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI DURVALUMABUM și DC IMFINZI în asociere cu tremelimumab este

- **Important** pentru indicația *tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) avansat sau nerezecabil numai la pacienții cu funcție hepatică conservată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG 0 sau 1 și nu sunt eligibili pentru tratamente locale regionale sau eșecul unuia dintre aceste tratamente*
- **Insuficient** pentru a justifica rambursarea națională pentru alte indicații clinice.

Asocierea Imfinzi (Durvalumab) și Imjudo (tremelimumab) și-a demonstrat superioritatea față de sorafenib în ceea ce privește supraviețuirea globală, cu o estimare punctuală a câștigului absolut de 2,66 luni.

Populația țintă este estimată la maximum 1.950 de pacienți pe an.

Durvalumab nu induce citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi. Blocarea selectivă a interacțiunilor dintre PD-L1/PD-1 și PD-L1/CD80 crește răspunsurile imune anti-tumorale și crește activarea celulelor T. Tremelimumab crește activarea și proliferarea limfocitelor T, conducând la creșterea diversității celulelor T și a activității antitumorale. Combinația de durvalumab, un inhibitor PD-L1 și tremelimumab, un inhibitor de CTLA-4, ajută la îmbunătățirea activării și funcției celulelor T anti-tumorale în mai multe etape ale răspunsului imun, maximizând astfel activitatea antitumorală. Această combinație constituie prima combinație de anticorpi monoclonali anti-PD-L1 și anti-CTLA-4 în această indicație.

Alternativele terapeutice ale combinației IMFINZI (durvalumab) și IMJUDO (tremelimumab) sunt medicamentele sau orice altă terapie, utilizate în primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil. Au fost identificați comparatori clinici pertinenti atezolizumab în asociere cu bevacizumab și sorafenib.

În ceea ce privește asocierea atezolizumab cu bevacizumab, la data evaluării durvalumab + tremelimumab, nu era disponibilă evaluarea, luând în considerare dezvoltarea concomitentă.

Nevoia medicală este în prezent acoperită parțial de alternativele disponibile (combinația atezolizumab – bevacizumab și sorafenib). Cu toate acestea, rămâne o nevoie medicală de medicamente care să îmbunătățească supraviețuirea generală și calitatea vieții acestor pacienți.

Având în vedere demonstrarea unui beneficiu relevant din punct de vedere clinic în comparație cu sorafenib în ceea ce privește supraviețuirea globală la o populație selectată de pacienți (Child-Pugh A, ECOG 0 sau 1), Comisia de Transparență consideră că asocierea IMFINZI (durvalumab) și IMJUDO (tremelimumab) reprezintă o opțiune suplimentară de tratament de prima linie la pacienții adulți cu CHC avansat sau nerezecabil, care nu au primit terapie sistemică anterioară, cu funcție hepatică păstrată (Child-Pugh A), scor ECOG 0 sau 1 și care nu sunt eligibili pentru tratamente locale regionale sau în cazul eșecului uneia dintre acestea.

## 2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

### 2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence



Pe site-ul NICE este menționat că evaluarea durvalumabum în asociere cu tremelimumab este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil, este în lucru, publicarea raportului fiind așteptată pentru data de 26 martie 2025.

### **2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium**

Pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare pentru tremelimumab în asociere cu durvalumabum tremelimumab în tratamentul pacienților cu carcinom hepatocelular.

### **2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

#### **G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss**

**IQWiG:** Conform raportului A23-27/A23-30 din 8 august 2023 **beneficiul suplimentar** al tratamentului de primă linie cu **durvalumabum în asociere cu tremelimumab nu a fost dovedit** pentru:

- Pacienții adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu scor Child-Pugh A sau în stadiul de ciroză hepatică. A fost considerată terapie de comparație adecvată, asocierea atezolizumab + bevacizumab.
- Pacienții adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu scor Child-Pugh B. A fost considerată terapie de comparație adecvată, cea mai bună îngrijire de susținere. Cea mai bună îngrijire de susținere este definită ca terapia care asigură cel mai bun tratament de susținere posibil, specific pacientului, pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții.

S-a presupus că pacienții adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu scor Child-Pugh D nu sunt eligibili pentru tratamentul cu durvalumabum în asociere cu tremelimumab.

În acord cu compania, nu a fost identificat niciun studiu privind compararea directă a tremelimumab + durvalumab versus atezolizumab + bevacizumab în prezenta indicație. Prin urmare, compania a prezentat o comparație indirectă ajustată pentru evaluarea tremelimumab + durvalumab versus atezolizumab + bevacizumab prin intermediul comparatorului de legătură sorafenib.

**G-BA:** Decizia G-BA adoptată în data de 20 noiembrie 2023 stabilește că **beneficiul terapeutic adițional** al durvalumabum în asociere cu tremelimumab ca tratament de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil cu Child-Pugh A sau fără ciroză hepatică **nu este dovedit**. S-a considerat terapie de comparație adecvată, asocierea atezolizumab + bevacizumab.

**Beneficiul terapeutic adițional** al durvalumabum în asociere cu tremelimumab ca tratament de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil cu Child-Pugh B **nu este dovedit**. S-a considerat terapie de comparație adecvată, cea mai bună îngrijire de susținere.

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

AstraZeneca Pharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI DURVALUMABUM este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9 în **9** state membre ale Uniunii Europene: după cum urmează: Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Spania și Suedia.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

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

Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:

***"Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în*

**Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales **comparator** asocierea atezolizumab + bevacizumab.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, DCI ATEZOLIZUMAB este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie la poziția 147, cu adnotarea „\*\*1Ω”. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu \*\*<sup>1</sup> se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform RCP Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă doza recomandată este:

HCC avansat sau nerezecabil (HCC), în asociere cu bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau</li> <li>• 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau</li> <li>• 1 680 mg la interval de 4 săptămâni</li> </ul>	Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.
Tecentriq trebuie administrat înainte de bevacizumab atunci când se dau în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kg greutate corporală (gc) la interval de 3 săptămâni.		

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, DCI BEVACIZUMABUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie la poziția 41, cu adnotarea „\*\*1”.

### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB**

*„5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum) Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.*

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

#### *I. Criterii de includere:*

- vârsta  $\geq$  18 ani*
- diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză*
- status de performanță ECOG -0-2*
- pacienții cu HCC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale*
- pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a comorbidităților asociate sau pacienții cu HCC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală*
- dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A*
- înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii*
- pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic*
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)*

#### *II. Criterii de excludere:*

- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte - colangiocarcinom și HCC*
- pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare*
- ascita moderată sau severă*
- istoric de encefalopatie hepatică*
- coinfecția cu VHB și VHC - pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament*
- metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă*
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*
- alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab\*)*

*\*) După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.*

#### *III. Tratament*

*Doza și mod de administrare:*

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1.200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

#### Durata tratamentului

Tratamentul se continuă până la pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

#### Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.

- Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

#### Grupe speciale de pacienți:

##### Insuficiența renală:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

##### Insuficiența hepatică:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

##### Sarcina:

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

##### Alăptarea:

Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității.

#### IV. Monitorizarea tratamentului



- Examen imagistic - examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cât posibil la intervale de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

#### V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun: a se vedea cap. V de la pct. 1

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipație, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmo-plantară.

#### Reacții infuzionale:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60 - 90 min. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții infuzionale de grad 3 sau 4.

#### Măsuri de precauție specifice HCC:

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

#### VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului"

SETS consideră că asocierea atezolizumab + bevacizumab respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
DURVALUMABUM	IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie cu 1 flac. din sticlă a 2,4 ml conc. (care conține 120 mg)	2.298,88	2.298,88
DURVALUMABUM	IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie cu 1 flac. din sticlă a 10 ml conc. (care conține 500 mg durvalumab)	9.354,29	9.354,29
TREMELIMUMABUM	IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Fl. 15 ml conc. Pt. sol. Perf.	99040,20	99040,20
ATEZOLIZUMAB	Tecentriq 840 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 14 ml conc. pt. sol. perf	12.264,25	12.264,25
ATEZOLIZUMAB	Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie cu 1 flac. din sticlă x 20 ml conc. pt. sol. perf.	17.986,78	17.986,78
BEVACIZUMABUM	Oyavas 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.	Cutie cu un flacon x 16 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	2.145,09	2.145,09

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

\*prețuri conform Ordinului nr. 2408/2023 actualizat la data de 03.09.2024 și aviz MS nr. AR 4305/06.03.2024

### Calculul costului terapiei cu DC Imjudo în asociere cu Imfinzi

Conform RCP: Doza recomandată este

Indicație	Doza recomandată de IMJUDO	Durata tratamentului
CHC în stadiu avansat sau nerezecabil	IMJUDO 300 mg <sup>a</sup> ca doză unică administrată în asociere cu durvalumab 1500 mg <sup>a</sup> în Ciclul 1/Ziua 1, urmată de durvalumab în monoterapie la intervale de 4 săptămâni	Până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile

Un flacon de 15 ml de concentrat conține tremelimumab 300 mg.

Un flacon de 15 ml de concentrat conține tremelimumab 300 mg.

**Cost tratament Imfinzi/ I an: 14 administrări x 9.354,29 x 3 = 392,880.18 RON**



Cost tratament Imjudo: 99040,20 RON

Cost Imfinzi în asociere cu Imjudo în primul an: 392,880.18 + 99040,20 = 491920,2 RON

Cost Imfinzi în asociere cu Imjudo/5 ani: 99040,20 + (66 de admin x 9354,29 x 3) = 99040,2 + 1852149,42 = 1951189,62 RON

**Calculul costului terapiei cu Tecentriq și Bevacizumab**

<p>HCC avansat sau nerezecabil (HCC), în asociere cu bevacizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 840 mg la interval de 2 săptămâni, sau</li> <li>• 1 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau</li> <li>• 1 680 mg la interval de 4 săptămâni</li> </ul> <p>Tecentriq trebuie administrat înainte de bevacizumab atunci când se dau în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kg greutate corporală (gc) la interval de 3 săptămâni.</p>	<p>Până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.</p>
--	---	---

Cost tratament Tecentriq/5 ani:

La 2 săptămâni: 130 de administrări x 12264,25 = 1594352,5 RON

La 3 săptămâni: 87 de administrări x 17986,78 = 1564849,86 RON

Cost Bevacizumab/Oyavas 3 fl/administrare x 87 de administrări = 3 x 2145,09 x 87 = 559868,49 RON

Cost Tecentriq/Atezolizumab + Bevacizumab = 1594352,5 + 559868,49 = **2154220,99 RON SAU** 1564849,86 + 559868,49 = **2124718,35 RON** (în funcție de administrarea la 2 sau la 3 săptămâni).

	Cost terapie/ 3 ani (lei)	% diferență
DURVALUMABUM + TREMELIMUMABUM	1951189,62	-9,42
ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMABUM	2154220,99	

Din calculul costului terapiei se observă că asocierea TREMELIMUMABUM + DURVALUMABUM generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.



## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj 1</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS</b>	<b>*15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare</b>	<b>0</b>
<b>2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP</b>	<b>0</b>
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
<b>3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie</b>	<b>20</b>
<b>3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</b>	
<b>4. Costurile terapiei</b>	
<b>4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului</b>	<b>30</b>
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>

\*Punctaj acordat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) avansat sau nerezecabil numai la pacienții cu funcție hepatică conservată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG 0 sau 1 și nu sunt eligibili pentru tratamente locale sau eșecul unuia dintre aceste tratamente

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI TREMELIMUMABUM și DC IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „ în asociere cu durvalumab este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în

stadiu avansat sau nerezecabil", întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C**, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc” **DOAR** pentru pacienții cu funcție hepatică conservată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG 0 sau 1 și nu sunt eligibili pentru tratamente locale regionale sau eșecul unuia dintre aceste tratamente.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI TREMELIMUMABUM și DC IMJUDO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică „IMJUDO în asociere cu durvalumab este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil, pentru pacienții cu funcție hepatică conservată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG 0 sau 1 și nu sunt eligibili pentru tratamente locale regionale sau eșecul unuia dintre aceste tratamente”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Imjudo ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240527162722/anx\\_162722\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240527162722/anx_162722_ro.pdf))
2. RCP Imfinzi ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240726163475/anx\\_163475\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240726163475/anx_163475_ro.pdf))
3. Raport IQWiG ([https://www.iqwiq.de/download/a23-27-und-a23-30\\_tremelimumab-und-durvalumab\\_kurzfassung\\_nutzenbewertung-35a-sqb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwiq.de/download/a23-27-und-a23-30_tremelimumab-und-durvalumab_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-1.pdf))
4. Decizie G-BA ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6203/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Durvalumab\\_D-922\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6203/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-922_BAnz.pdf))
5. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202302/imfinzi\\_aap\\_decision\\_et\\_avisct\\_ap155.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202302/imfinzi_aap_decision_et_avisct_ap155.pdf))
6. NICE, raport în lucru (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/qid-ta10571>)
7. RCP Tecentriq/Atezolizumab ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240826163800/anx\\_163800\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2024/20240826163800/anx_163800_ro.pdf))
8. Ghidurile ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma-esmo-clinical-practice-guidelines-for-diagnosis-treatment-and-follow-up/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations>)
9. RCP Oyavas ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20231019160787/anx\\_160787\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20231019160787/anx_160787_ro.pdf))
10. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată în 02.09.2024
11. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. 28.04.2023



12. ORDIN Nr. 2408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. 27.12.2023
13. Ordin Nr. 564/499/2021 din 4 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în 05.09.2024
14. Ordin Nr. 1.605 din 23 decembrie 2014 privind aprobarea modului de calcul, a listei denumirilor comerciale și a prețurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naționale de sănătate și a metodologiei de calcul al acestora, actualizat în 20.08.2024

Raport finalizat la data de: 12.09.2024

**Director General DGIF**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**