



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CEMIPIMABUM

INDICAȚIE: *în asociere cu chimioterapie pe bază de platină este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu expresie a PD-L1 (în $\geq 1\%$ din celulele tumorale) fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au:*

- NSCLC local avansat și care nu sunt eligibili pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

Data depunerii dosarului

15.11.2024

Numărul dosarului

36094

Adăugarea unei noi linii de tratament



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Cemiplimabum
1.2. DC: LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01FF06
1.4 Data eliberării primei APP: 28 iunie 2019
1.5. Deținătorul de APP: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), Ireland
1.6. Tip DCI: DCI cunoscută
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	350 mg
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă prevăzută cu dop din cauciuc cu strat FluroTec și un capac etanș cu capsă detașabilă x 7 ml conc. pt. sol. perf. (350 mg cemiplimab)

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	17966,07 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	17.966,07 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Libtayo

LIBTAYO în asociere cu chimioterapie pe bază de platină este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu expresie a PD-L1 (în $\geq 1\%$ din celulele tumorale) fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au: • NSCLC local avansat și care nu sunt eligibili pentru chimio-radioterapie standard sau • NSCLC metastazat.

Testarea PD-L1 la pacienții cu NSCLC

Pentru tratamentul cu cemiplimab, pacienții cu NSCLC trebuie evaluați în funcție de expresia tumorală a PD-L1 folosind un test validat.

Doză recomandată

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

Mod de administrare



LIBTAYO este destinat administrării intravenoase. Se administrează în perfuzie intravenoasă, cu durata de 30 de minute, prin intermediul unui set de perfuzie care conține un filtru steril, apirogen și cu nivel redus de fixare a proteinelor, în linie sau adăugat (cu dimensiunea porilor între 0,2 microni și 5 microni).

Alte medicamente nu trebuie administrate concomitent pe aceeași linie de perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

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

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți vârstnici. Expunerea la cemiplimab este similară la toate grupele de vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2). La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani cărora li se administrează cemiplimab în monoterapie există date limitate.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP la punctul 6.1.

Mecanism de acțiune

Cemiplimab este un anticorp monoclonal integral uman de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se fixează pe receptorul 1 al apoptozei celulare programate (PD-1, Programmed cell death-1) și îi blochează interacțiunea cu liganzii acestuia, PD-L1 și PD-L2. Cuplarea PD-1 cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați de către celulele care prezintă antigen și posibil de către celulele tumorale și/sau alte celule din micromediul tumoral, determină inhibarea funcțiilor limfocitelor T, precum proliferarea, secreția de citokine și activitatea citotoxică. Cemiplimab potențează răspunsurile limfocitelor T, inclusiv răspunsul anti-tumoral, prin blocarea fixării PD-1 la liganzii PD-L1 și PD-L2.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Medison Pharma SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică: „ în asociere cu chimioterapie pe bază de platină este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu expresie a PD-L1 (în $\geq 1\%$ din celulele tumorale) fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au: • NSCLC local avansat și care nu sunt eligibili pentru chimio-radioterapie standard sau • NSCLC metastazat,, prin aplicarea



criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1- „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”, respectiv adăugarea unei noi linii de tratament la DCI compensat.

2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI CEMIPIMABUM

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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, medicamentul cu DCI Cemiplimabum este inclus în Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, în Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, în programul P3: Programul național de oncologie, la poziția 155, având atât adnotarea specifică „**”, cât și „**1^Ω”.

Protocolul terapeutic aferent DCI Cemiplimabum este listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și redat în cele ce urmează:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285 cod (L01XC33): DCI CEMIPIMABUM^{*)}

*) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):

Indicația 1: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Indicația 2: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Indicația 3: Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în $\geq 50\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

Indicația 1:

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

Indicația 2:

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla),
- Progresie a bolii sub tratament cu inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog sau care prezintă intoleranță la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (IHH)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1



• Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

Indicația 3:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
 - a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie concomitentă definitivă
 - b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic
- Expresie PD-L1 în $\geq 50\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

II. Criterii de excludere indicația 1 și 2:

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceste indicații terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥ 2
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*)
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*)
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic*)
- Sarcină și alăptarea

*) Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse

Criterii de excludere indicația 3:

- Pacienți care nu au fumat niciodată (<100 de țigări în cursul vieții)
- Mutații EGFR, translocații ALK, fuziuni ROS1, PD-L1 în $<50\%$ din celulele tumorale
- Transplant de organe
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru această indicație terapeutică (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥ 2
- Boală intestinală pulmonară simptomatică*)
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*)
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*)
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic*)
- Sarcină și alăptarea

*) Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse

Criterii de continuare pentru toate indicațiile:

- Răspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
- În condițiile progresiei imaginice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic
- Menținerea consimțământului pacientului

I. Tratament și mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate			
Reacție adversă ^{a)}	Severitate ^{b)}	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după	



		<i>scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent</i>	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT > 3 și $\leq 5 \times$ LSVN sau bilirubină totală $> 1,5$ și $\leq 3 \times$ LSVN	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT $> 5 \times$ LSVN sau Bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiant, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1	

	se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală greșă-contra-gazdă, sindrom	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
		Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneurop demielinizantă cronică, encefalită, miastenia gravis, neuropatie miocardită, purpură imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie tiroidită)	- Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) - Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 - Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 - Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă - Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) - Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei



	puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni		
Reacții asociate cu administrarea perfuziei^{a)}			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului - până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistica periodică (CT sau RMN sau PET-CT în funcție de situație, decizia aparținând medicului curant). Interval de evaluare optim 3 - 6 luni.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

Progresia obiectivă a bolii (examele imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

- Efecte secundare (toxice) nerecuperate

- Decizia medicului

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.,,

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca „*inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,*”.

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz,

comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți al căror diagnostic este de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici

Cancerul bronhopulmonar reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în România, fiind prima cauză de mortalitate dintre toate cancerurile (19,78% din mortalitatea prin cancer). Rată de mortalitate care a crescut în 2023 cu aproape 11% comparativ cu anul 2000. Este cel mai frecvent cancer întâlnit la populația masculină, fiind situat pe locul IV după cancerurile de sân, colorectal și de col uterin la femei.

Incidența cancerului bronhopulmonar crește proporțional cu vârsta, rata de incidență dublându-se după vârsta de 50 de ani. Cu toate acestea, cele mai multe cazuri noi de cancer bronhopulmonar sunt întâlnite în intervalul de vârstă 65 - 69 de ani.

Conform unei statistici elaborate pentru România, județele în care au fost raportate cele mai mari incidențe de cancer pulmonar au fost: Iași, Neamț, Alba, Hunedoara, Timiș, Constanța, Călărași, Giurgiu, Dâmbovița.

Apariția și dezvoltarea cancerului pulmonar este un proces complex și încă incomplet înțeles. 80% până la 85% dintre cancerurile pulmonare este reprezentat de cancerul pulmonar fără celule mici (NSCLC), acesta incluzând mai multe subtipuri histopatologice, dintre care cele mai frecvente sunt adenocarcinomul (40% până la 60%) și carcinomul cu celule scuamoase (aproximativ 30%). Genele implicate în patogeneza NSCLC produc proteine care sunt responsabile de creșterea celulelor, diferențierea, procesele ciclului celular, apoptoză, angiogeneză, progresia tumorii și reglarea imună, în cadrul fiecărui subtip histologic de NSCLC existând modele patogenice specifice. În plus, o serie de modificări genomice care direcționează celulele pulmonare normale spre malignitate, cunoscute sub numele de mutații activatoare, sunt implicate în dezvoltarea NSCLC. Mutațiile activatoare întâlnite cel mai frecvent în NSCLC includ: EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, KRAS, FGFR-1 și MET.

În prezent există dovezi că sistemul imunitar joacă un rol important în dezvoltarea NSCLC, deoarece s-a constatat că celulele canceroase pulmonare stabilesc un micromediu tumoral imunosupresor favorabil creșterii tumorii. În NSCLC, punctele de control imune specifice joacă un rol cheie în menținerea rezistenței imune normale. Inhibitorii punctelor de control cum sunt inhibitorii CTLA-4 și inhibitorii PD-1 sau inhibitorii PD-L1 previn inactivarea celulelor T și potențază răspunsul imun anti-tumoral al organismului.

Conform ghidului ESMO 2023 pentru NSCLC metastatic dependent de non-oncogene, strategia de tratament pentru un pacient cu NSCLC metastatic nou diagnosticat, fără un factor oncogen, include luarea în considerare a histologiei, genotipului tumorii, expresiei PD-L1, scorul de performanță a Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), comorbidităților și preferințelor pacientului. În general, terapia sistemică ar trebui să fie oferită tuturor pacienților cu NSCLC în stadiul IV cu un scor de performanță (PS) de 0-2. Asocierea de chimioterapie pe bază de platină cu blocarea proteinei 1 a morții celulare programate (PD1)/PD-L1 este cea mai comună abordare de tratament pentru un pacient cu NSCLC în stadiul IV nou diagnosticat. Mai multe regimuri de asociere au demonstrat cu succes creșterea supraviețuirii globale (SG) în comparație cu monoterapia cu chimioterapice. Acestea au inclus



chimioterapie pe bază de platină asociată cu: pembrolizumab sau cu atezolizumab asociat și cu bevacizumab sau doar cu atezolizumab, cu nivolumab asociat și cu ipilimumab, cu cemiplimab și cu durvalumab asociat și cu tremelimumab.

La momentul publicării acestui ghid, asocierea tremelimumab + durvalumab + chimioterapie precum și asocierea cemiplimab + chimioterapie nu au fost aprobate încă de către Comisia Europeană.

Eficacitatea și siguranța terapiei cu cemiplimab în asociere cu chimioterapia pe bază de platină au fost evaluate în studiului 16113, randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat activ, la care au participat 466 de pacienți cu NSCLC local avansat, care nu erau eligibili pentru chimio-radioterapia definitivă sau cu NSCLC metastazat, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1 și care nu au utilizat anterior tratament sistemic pentru NSCLC metastazat. Pentru înrolarea în studiul 16113 nu a fost necesară testarea pentru aberații tumorale genomice, altele decât EGFR, ALK sau ROS1. Pacienți cu aberații tumorale genomice EGFR, ALK sau ROS1, afecțiuni care au necesitat imunosupresie sistemică, infecție activă cu virusul hepatitei B (VHB) sau cu virusul hepatitei C (VHC), infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) necontrolată sau cu boală autoimună în curs sau recentă care necesită terapie sistemică nu au fost eligibili. Pacienții cu antecedente de metastaze cerebrale au fost eligibili dacă au fost tratați adecvat și statusul neurologic a revenit la valoarea inițială cu cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizare. Nu a fost necesară confirmarea radiologică a stabilității sau a răspunsului.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (non-scuamos comparativ cu scuamos) și expresia PD-L1 (<1% față de 1% până la 49% față de $\geq 50\%$) conform testului VENTANA PD-L1 (SP263). Pacienții au fost randomizați (2:1) fie în grupul cu administrare intravenoasă (i.v.) de cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni, timp de 108 săptămâni, plus chimioterapie pe bază de platină la interval de 3 săptămâni pentru 4 cicluri sau în grupul cu administrare intravenoasă (i.v.) de placebo la interval de 3 săptămâni, timp de 108 săptămâni, plus chimioterapie pe bază de platină la interval de 3 săptămâni, timp de 4 cicluri.

Tratamentul cu cemiplimab sau administrarea de placebo au fost continuate până la apariția progresiei bolii definite de RECIST 1.1, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la 108 săptămâni. Tratamentul cu chimioterapie a fost administrat timp de 4 cicluri, urmat de menținerea terapiei cu pemetrexed, conform indicațiilor clinice sau până la apariția progresiei bolii definite RECIST 1.1 sau a toxicității inacceptabile. Chimioterapia din Studiul 16113 a constat în carboplatină sau cisplatină în asociere cu paclitaxel sau pemetrexed, cu terapie de întreținere obligatorie pentru regimurile cu pemetrexed. Evaluarea statusului tumorii a fost efectuată la interval de 9 săptămâni, începând cu săptămâna 9, în timpul anului 1 și la interval de 12 săptămâni, începând cu săptămâna 55, în timpul anului 2.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea generală (SG).

Criteriile finale secundare conform evaluării de CAI în regim orb, folosind RECIST 1.1 au fost **supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și rata de răspuns obiectiv (RRO)**.

Dintre cei 466 de pacienți, 327 (70%) au prezentat expresia tumorală PD-L1 ($\geq 1\%$ din celulele tumorale). Dintre aceștia 217 pacienți erau în grupul de tratament cu cemiplimab în asociere cu chimioterapie și 110 pacienți în grupul cu administrare de placebo și chimioterapie. Caracteristicile inițiale a celor 327 pacienți cu expresia tumorală PD-L1 $\geq 1\%$ din celulele tumorale au fost: vârsta mediană 62 de ani (38% aveau vârsta de 65 de ani sau peste), 83% au fost de sex masculin, 87% au fost caucazieni, un scor de performanță ECOG 0 și 1 la 16% și, respectiv, 83% și 6% aveau istoric de metastaze cerebrale; 51% dintre pacienți erau fumători actuali, 34% erau foști fumători și 15% nu au

fumat niciodată (mai puțin de 100 de țigări per viață). Caracteristicile bolii au fost: avansat local (14%), metastazat (86%), scuamos din punct de vedere histologic (45%) și non-scuamos din punct de vedere histologic (55%).

La analiza primară în populația totală, cu durată mediană a urmăririi de 16,4 luni, studiul a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG la pacienții randomizați la cemiplimab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu placebo în asociere cu chimioterapie.

Tabel nr. 2 Rezultatele privind eficacitatea pentru cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici din Studiul 16113 (la pacienții cu expresia tumorală PD-L1 ≥ 1%)

Endpoints ^a	cemiplimab and chemotherapy N=217	placebo and chemotherapy N=110
Overall Survival (OS)		
Deaths, n (%)	78 (35.9)	55 (50.0)
Median in months (95% CI) ^b	21.9 (17.3, NE)	12.6 (10.3, 16.4)
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.55 (0.39, 0.78)	
Progression-free Survival (PFS)		
Events, n (%)	134 (61.8)	86 (78.2)
Median in months (95% CI) ^b	8.5 (6.7, 10.7)	5.5 (4.3, 6.2)
Hazard ratio (95% CI) ^c	0.48 (0.36, 0.63)	
Objective Response Rate (ORR) (%)		
ORR (95% CI) ^d	47.9 (41.1, 54.8)	22.7 (15.3, 31.7)
Complete response (CR) rate	2.8	0
Partial response (PR) rate	45.2	22.7
Duration of Response (DOR)		
Median in months ^b (range)	15.6 (1.7, 18.7+)	4.9 (1.9, 18.8+)

CI: confidence interval; NE: Not evaluable; +: Ongoing response (Data cutoff – Jun 14, 2021) a. Median duration of follow up: cemiplimab and chemotherapy: 15.9 months, placebo and chemotherapy: 16.1 months

b. Based on Kaplan-Meier method

c. Based on stratified proportional hazards model

d. Clopper-Pearson exact confidence interval

La momentul analizei finale prespecificate, pacienții cu expresia tumorală PD-L1 ≥1% randomizați la cemiplimab în asociere cu chimioterapie, la o durată mediană de urmărire de 27,9 luni, au continuat să prezinte o supraviețuire semnificativă clinic și beneficiu de supraviețuire fără progresie a bolii, comparativ cu chimioterapia administrată singură.

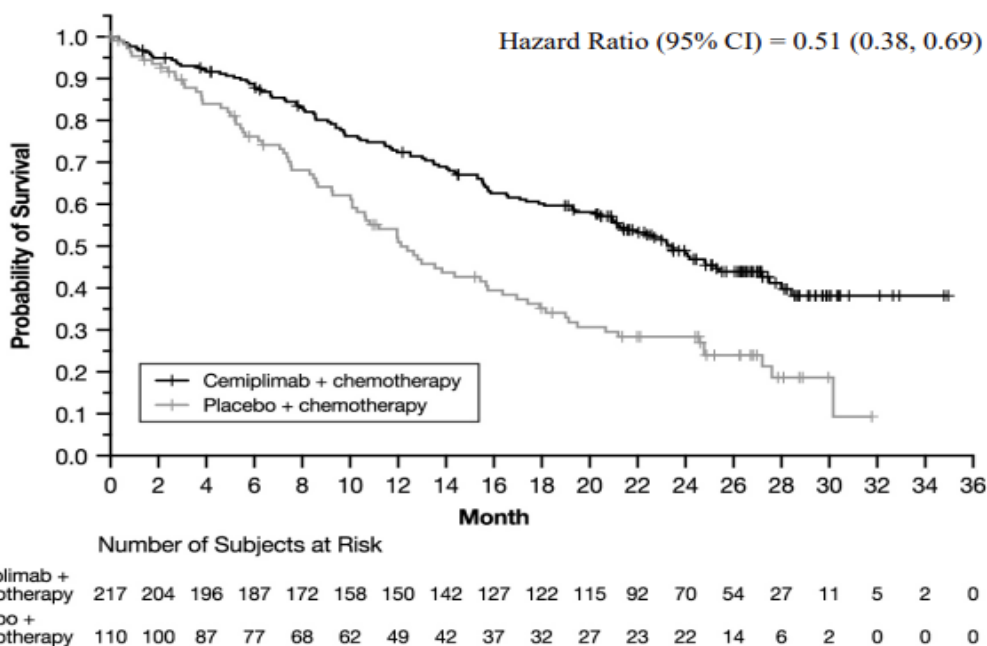
Siguranța cemiplimab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină a fost evaluată într-un studiu clinic efectuat la 465 de pacienți cu NSCLC local avansat sau metastazat. Durata mediană de expunere a fost de 38,5 săptămâni (10 zile până la 102,6 săptămâni) în grupul cu cemiplimab și chimioterapie și de 21,3 săptămâni (4 zile până la 95 săptămâni) în grupul cu chimioterapie.

Reacțiile adverse mediate imun au apărut la 18,9% dintre pacienți, inclusiv reacții adverse de gradul 5 (0,3%), gradul 3 (2,6%) și gradul 2 (7,4%). Reacțiile adverse mediate imun au determinat oprirea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 1,0% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse mediate imun au fost hipotiroidismul (7,7%), hipertiroidismul (5,1%), creșterea concentrației sanguine a hormonului stimulator tiroidian (4,2%), reacții adverse cutanate mediate imun (1,9%), pneumonita mediata imun (1,9%), și scăderea concentrației sanguine a hormonului stimulator tiroidian (1,6%).

Evenimentele adverse au fost grave la 25,3% dintre pacienți.

Evenimentele adverse au avut drept rezultat oprirea definitivă a tratamentului cu cemiplimab la 5,1% dintre pacienți.

Figura nr. 1 Supraviețuirea globală în Studiul 16113 în NSCLC (la pacienții cu expresia tumorală PD-L1 \geq 1%)
 – Analiză finală^a



^a Based on final OS analysis (Data cutoff Jun 14, 2022)

3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Cemiplimabum este rambursat în 9 state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Italia, Luxemburg, Spania și Suedia.

4. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, **medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația „în asociere cu chimioterapie pe bază de platină este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu expresie a PD-L1 (în \geq 1% din celulele tumorale) fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au:**

- **NSCLC local avansat și care nu sunt eligibili pentru chimio-radioterapie standard sau**
- **NSCLC metastazat,, întrunește criteriile de adăugare 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.**

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația „în asociere cu chimioterapie pe bază de platină este indicat în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu expresie a PD-L1 (în $\geq 1\%$ din celulele tumorale) fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au:

- NSCLC local avansat și care nu sunt eligibili pentru chimio-radioterapie standard sau
- NSCLC metastazat.

Referințe bibliografice:

1. RCP Libtayo
2. EPAR Libtayo
3. Ghidul ESMO 2023
4. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
5. OMS nr. 5.994/2024
6. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
7. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
8. LEGE Nr. 293*) din 3 noiembrie 2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului, actualizată

Raport finalizat în data de: 23.01.2024

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