MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CEMIPLIMABUM

DC: LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

INDICAȚIE: „LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCCS) cu risc crescut de recurență după intervenția chirurgicală și iradiere”

Data depunerii dosarului	**13.02.2026**
Numărul dosarului	**10855**

Neincludere în Listă

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CEMIPLIMABUM

1.2. DC: LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF06

1.4 Data eliberării APP: 28 iunie 2019

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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

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

Forma farmaceutică	*concentrat pentru soluție perfuzabilă*
Concentrație	*350 mg/7 ml (50 mg/ml)*
Calea de administrare	*intravenoasă*
Mărimea ambalajului	*cutie x 1 flacon x 7 ml (350 mg cemiplimab)*

1.8. Preț aprobat conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat la 16.06.2026

Mărimea ambalajului	*cutie x 1 flacon x 7 ml (350 mg cemiplimab)*
Concentrație	*350 mg/7 ml (50 mg/ml)*
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	*17796,11*
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	*17796,11*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: „LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCCS) cu risc crescut de recurență după intervenția chirurgicală și iradiere”.

Doze și mod de administrare

Tratamentul adjuvant pentru CCCS cu risc crescut

Doze: Doza recomandată de cemiplimab, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute este:

• 350 mg la interval de 3 săptămâni, timp de 12 săptămâni, urmată de 700 mg la interval de 6 săptămâni, sau

• 350 mg la interval de 3 săptămâni.

Tratamentul poate fi continuat până la recurența bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 48 de săptămâni de terapie totală.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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.

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții care au prezentat infecții active sau imunitate scăzută, care au prezentat un istoric de boli autoimune, SP ECOG ≥2 sau istoric de boli pulmonare interstițiale nu au fost incluși.

În absența datelor, cemiplimab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după o evaluare atentă a raportului dintre beneficii și riscuri la pacientul respectiv.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Medison Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI CEMIPLIMABUM, DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, în indicația terapeutică:

„LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCCS) cu risc crescut de recurență după intervenția chirurgicală și iradiere”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Prin cererea depusă, compania solicită încadrarea indicației terapeutice autorizate pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCCS), cu risc crescut de recurență după intervenția chirurgicală și iradiere, în categoria prevăzută de Anexa nr.2, Capitolul I B, pct. 6 lit. a) și b) din O.M.S. nr. 861/2014,

susținând că aceasta reprezintă **adăugarea unui nou grup populațional și a unei noi linii de tratament** în cadrul indicației deja compensate prin Decizia ANMDMR nr. 50/26.01.2021, respectiv:

„LIBTAYO 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".

Cadrul normativ aplicabil al O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare (Anexa nr. 1, art. 1, lit. n), definește termenul „adăugare" ca fiind includerea, **în cadrul aceleiași indicații compensate**, a unui segment populațional nou sau modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament.

De asemenea, conform Anexei nr. 2 (Cap. I B, punctul 6, lit. a) şi b)), emiterea unei decizii de adăugare este condiționată de faptul că medicamentul se adresează, conform RCP, unui alt segment populațional, respectiv unei noi linii de tratament **pentru aceeași indicație pentru care a fost deja inclus în Listă.**

În situația de față, modificările propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață nu vizează exclusiv extinderea populației în cadrul aceleiași indicații, ci implică diferențe relevante din punct de vedere clinic și terapeutic, ceea ce depășește cadrul unei simple adăugări, în sensul definiției prevăzute de legislația în vigoare.

În acest context, SETS a adus în atenția companiei necesitatea reanalizării încadrării cererii de evaluare în raport cu criteriile metodologice aplicabile, în baza documentului înregistrat la ANMDMR cu nr.21878E/25.03.2026.

Compania susține că definiția de mai sus este îndeplinită în acest caz, pe baza următoarelor considerente:

- boala este aceeași, iar diferența constă exclusiv în stadiul afecțiunii și momentul terapeutic;
- singura categorie metodologică posibilă este „adăugare": încadrarea corectă este reprezentată de adăugarea unei populații și a unei noi linii de tratament pentru o DCI deja compensată;
- mențiunea ANMDMR privind diferențele de studii clinice nu reprezintă criteriu de încadrare în metodologie;
- există precedente directe, similare, aprobate de ANMDMR.

SETS formulează următoarele observații cu privire la argumentele metodologice invocate de companie:

1. Compania susține că indicația solicitată reprezintă o adăugare a unei noi populații și a unei noi linii de tratament pentru o DCI deja compensată, în cadrul aceleiași boli.

Contraargument SETS:

• Diferențele clinice relevante dintre cele două indicații terapeutice

O.M.S. nr. 861/2014 nu definește în mod expres noțiunea de „indicație terapeutică". Cu toate acestea, metodologia de evaluare utilizează ca document de referință **Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)** aprobat prin procedură națională de ANMDMR sau prin procedură centralizată de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), astfel cum rezultă din Anexa nr. 3, pct. 2 lit. c) din ordin.

În consecință, delimitarea unei indicații terapeutice trebuie realizată prin raportare la indicațiile autorizate în RCP.

În cazul medicamentelor autorizate prin procedură centralizată, formularea indicațiilor terapeutice reprezintă rezultatul evaluării efectuate de Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP), în conformitate cu principiile prevăzute în ghidul EMA **„Wording of therapeutic indication – A Guide for Assessors of Centralised Applications"** (3). Potrivit acestui ghid, o indicație terapeutică este definită prin ansamblul elementelor care definesc contextul clinic de utilizare al medicamentului, respectiv:

- patologia;
- populația țintă;
- stadiul bolii;
- linia de tratament;
- scopul terapeutic.

Prin urmare, existența aceleiași patologii nu conduce, în mod automat, la concluzia că este vorba despre aceeași indicație terapeutică.

În cazul medicamentului **Libtayo**, RCP-ul aprobat prin procedură centralizată conține două indicații terapeutice distincte pentru tratamentul carcinomului cutanat cu celule scuamoase (CCCS):

- indicația pentru tratamentul **adjuvant** al pacienților eligibili pentru intervenție chirurgicală și radioterapie cu intenție curativă, care prezintă risc crescut de recidivă;
- indicația pentru tratamentul pacienților cu **boală metastatică sau local avansată**, neeligibili pentru tratament curativ.

Analiza comparativă a celor două indicații terapeutice evidențiază faptul că acestea se adresează unor populații distincte, definite prin stadii diferite ale bolii, criterii diferite de eligibilitate și obiective terapeutice diferite.

Din punct de vedere clinic și terapeutic, pacienții eligibili pentru tratament chirurgical și radioterapie cu intenție curativă, care prezintă risc de recidivă, aparțin unei populații distincte față de pacienții cu boală metastatică sau local avansată, neeligibili pentru tratament curativ, și nu pot fi considerați o simplă extindere a acesteia.

Prin urmare, cele două populații corespund unor contexte clinice diferite, pentru care beneficiul terapeutic este demonstrat și evaluat în mod independent:

- **Indicația compensată în prezent (boală metastatică/local avansată):** se adresează pacienților cu boală activă, local avansată nerezecabilă sau metastatică, pentru care opțiunile terapeutice cu intenție curativă au fost epuizate. Obiectivul terapeutic îl reprezintă prelungirea supraviețuirii globale (Overall Survival – OS), întârzierea progresiei bolii (Progression-Free Survival – PFS) și controlul simptomelor.
- **Noua indicație solicitată (tratament adjuvant):** se adresează pacienților fără boală macroscopică evidentă, după tratament chirurgical și radioterapie cu intenție curativă, dar care prezintă risc crescut de recidivă. Obiectivul terapeutic îl reprezintă reducerea riscului de recurență și prelungirea supraviețuirii fără boală (Disease-Free Survival – DFS), în perspectiva obținerii unui beneficiu terapeutic pe termen lung.

Prin urmare, diferențele dintre cele două indicații terapeutice nu se limitează la extinderea unei populații eligibile sau la introducerea unei noi linii de tratament în cadrul aceleiași indicații compensate, ci privesc însăși delimitarea indicației terapeutice autorizate, astfel cum aceasta rezultă din RCP-ul aprobat și din contextul clinic în care beneficiul terapeutic a fost demonstrat.

• Confuzia dintre „patologie” și „indicație”

Medison susține că modificarea stadiului bolii nu echivalează cu definirea unei noi patologii. Această afirmație este corectă din punct de vedere medical, întrucât boala rămâne aceeași – carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCCS, cod ICD-10: 118).

Cu toate acestea, O.M.S. nr. 861/2014 nu utilizează drept criteriu de încadrare noțiunea de „aceeași patologie”, ci face referire la **„indicația pentru care a fost inclus în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale”** (Capitolul I B, pct. 6 lit. a) și b)).

În consecință, analiza trebuie raportată la indicația terapeutică autorizată și evaluată, iar nu **exclusiv** la denumirea bolii.

Astfel, trecerea de la tratamentul bolii metastatice sau local avansate la tratamentul adjuvant nu reprezintă o simplă extindere a populației eligibile în cadrul aceleiași indicații terapeutice, ci o modificare a contextului clinic pentru care medicamentul este autorizat și evaluat.

Populația eligibilă pentru tratamentul adjuvant nu poate fi considerată o simplă completare a populației eligibile pentru indicația deja compensată, întrucât cele două indicații terapeutice sunt definite prin criterii diferite de eligibilitate, stadii diferite ale bolii și obiective terapeutice diferite.

Prin urmare, solicitarea vizează o **indicație terapeutică distinctă**, care trebuie analizată potrivit criteriilor metodologice aplicabile DCI-urilor cu extindere de indicație.

2. Compania susține că tratamentul adjuvant reprezintă o nouă linie de tratament în cadrul aceleiași indicații compensate.

Contraargument SETS:

• Noțiunea de linie de tratament în contextul metodologiei

Medison susține că solicitarea reprezintă introducerea unei noi linii de tratament pentru aceeași boală.

Această interpretare nu este în concordanță cu definiția noțiunii de **linie de tratament** prevăzută de O.M.S. nr. 861/2014.

Potrivit metodologiei, prima linie de tratament este regimul terapeutic inițial, iar liniile ulterioare de tratament se instituie **„de fiecare dată când se documentează progresia bolii”**.

În schimb, tratamentul adjuvant se administrează după intervenția chirurgicală și radioterapia cu intenție curativă, **în absența** unei progresii documentate a bolii, având ca scop reducerea riscului de recidivă.

În consecință, **tratamentul adjuvant nu reprezintă o linie terapeutică nouă în cadrul indicației compensate pentru boala metastatică sau local avansată**, ci o indicație terapeutică distinctă, aferentă unui context clinic diferit.

3. Compania susține că diferențele dintre studiile clinice nu reprezintă un criteriu de încadrare prevăzut de metodologie.

Contraargument SETS:

Compania arată că O.M.S. nr. 861/2014 nu condiționează încadrarea unei solicitări de diferențele privind designul sau obiectivele studiilor clinice.

Într-adevăr, metodologia nu utilizează caracteristicile studiilor clinice drept criteriu autonom de încadrare.

Referirea ANMDMR la studiile clinice nu urmărește însă definirea criteriului metodologic de încadrare, ci **explicarea fundamentului științific** care a stat la baza autorizării de către EMA a două indicații terapeutice distincte pentru același medicament.

Astfel, evaluarea indicației compensate s-a bazat pe studii clinice efectuate la pacienți cu boală metastatică sau local avansată, având drept obiective evaluarea controlului bolii și a supraviețuirii.

În schimb, evaluarea indicației adjuvante se bazează pe studii clinice distincte, desfășurate la pacienți tratați cu intenție curativă, fără boală macroscopică evidentă (No Evidence of Disease – NED), având ca obiectiv principal supraviețuirea fără boală (Disease-Free Survival – DFS).

Prin urmare, studiile clinice nu constituie criteriul metodologic de încadrare prevăzut de O.M.S. nr. 861/2014, ci **confirmă existența unor indicații terapeutice distincte**, astfel cum acestea sunt formulate în RCP-ul aprobat.

2. CONCLUZII

- Analiza efectuată evidențiază că indicația terapeutică deja compensată și indicația solicitată se adresează unor populații distincte, definite prin stadii diferite ale bolii, criterii diferite de eligibilitate și obiective terapeutice diferite. În consecință, populația eligibilă pentru tratamentul adjuvant nu poate fi considerată o simplă extindere a populației eligibile pentru indicația deja compensată.
- În aceste condiții, solicitarea companiei nu poate fi încadrată în noțiunea de **„adăugare”** a unui segment populațional și a unei noi linii de tratament în cadrul aceleiași indicații terapeutice compensate, întrucât nu sunt îndeplinite condițiile metodologice prevăzute de Anexa nr.2, Capitolul I B, pct. 6 lit. a) și b) din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.
- Interpretarea propusă de companie ar conduce la extinderea succesivă a indicațiilor terapeutice compensate prin includerea unor contexte clinice distincte, evaluate pe baza unor studii clinice diferite și având obiective terapeutice diferite, fără parcurgerea procedurii de evaluare aplicabile unei extinderi de indicație.
- Din analiza RCP-ului aprobat, corelată cu prevederile metodologiei de evaluare, rezultă că tratamentul adjuvant al carcinomului cutanat cu celule scuamoase și tratamentul bolii metastatice sau local avansate reprezintă **două indicații terapeutice distincte**, autorizate pentru contexte clinice diferite și evaluate independent.
- În consecință, solicitarea formulată de companie nu poate fi analizată în cadrul procedural aplicabil adăugării unui nou segment populațional și introducerii unei noi linii de tratament, fiind necesară evaluarea acesteia ca **indicație terapeutică distinctă**, în conformitate cu prevederile metodologice în vigoare.

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **CEMIPLIMABUM, DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**, **nu îndeplinește criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1** pentru indicația terapeutică:

„LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase (CCCS) cu risc crescut de recurență după intervenția chirurgicală și iradiere”,

aceasta necesitând evaluare ca **indicație terapeutică distinctă**, potrivit cadrului metodologic aplicabil.

În cazul în care solicitantul va obține ulterior elemente noi relevante care pot influența punctajul acordat în cadrul evaluării (de exemplu, publicarea rapoartelor HAS, NICE sau SMC pentru indicația solicitată), acesta are posibilitatea

de a depune o nouă solicitare în cursul aceluiași an calendaristic, în condițiile prevăzute la pct. 16, Capitolul I A, Anexa nr. 2 din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

Analiza din prezentul raport de evaluare a fost realizată pe baza datelor disponibile la data finalizării acestuia.

Raport finalizat in data de: 06.07.2026

Referinţe bibliografice:

1. *RCP LIBTAYO: Libtayo, INN-cemiplimab*
2. *European Journal of Cancer 2026, European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment - update 2026: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804926005459*
3. *EMA/CHMP/483022/2019, Wording of therapeutic indication: A Guide for Assessors of Centralised Applications: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/wording-therapeutic-indication-guide-assessors-centralised-applications_en.pdf*

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei