



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DURVALUMABUM

***INDICAȚIE: în monoterapie în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu
carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil***

Data depunerii dosarului

13.03.2025

Numărul dosarului

16676

Actualizare protocol terapeutic – modificarea liniei de tratament



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DURVALUMABUM

1.2. DC: IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF03

1.4 Data eliberării APP: 21 septembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă	
Concentrație	50 mg/ml	
Calea de administrare	intravenoasă	
Mărimea ambalajului	cutie x 1 fl x 2,4 ml	cutie x 1 fl x 10 ml

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat la data de 09.05.2025

Mărimea ambalajului	cutie x 1 fl x 2,4 ml	cutie x 1 fl x 10 ml
Concentrație	50 mg/ml (120 mg durvalumab)	50 mg/ml (500 mg durvalumab)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2356,38	9592,89
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2356,38	9592,89

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Dozele recomandate cu IMFINZI în monoterapie în tratamentul CHC: 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni. Tratamentul se administrează până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu IMFINZI 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg.

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea tratamentului poate fi necesară, în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate. Recomandările pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun și reacțiilor adverse care nu sunt mediate imun sunt descrise în Tabelul 2 din RCP (1).

Mod de administrare

IMFINZI se administrează intravenos. Trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMFINZI 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.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de IMFINZI 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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMFINZI 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 SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Durvalumabum și DC IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, respectiv modificarea liniei de tratament pentru indicația de tratament al CHC avansat/nerezecabil cu Imfinzi, pentru care s-a emis Decizia ANMDMR nr. 1038/13.09.2024 de **incluere condiționată** în Listă și anume pentru indicația „IMFINZI în asociere cu tremelimumab este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți 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 locoregionale sau eșecul unuia dintre aceste tratamente”.

Menționăm faptul că la data prezentei evaluări, DCI DURVALUMABUM nu este rambursat în Listă pentru indicația pentru care s-a emis Decizia ANMDMR nr. 1038/13.09.2024 de includere condiționată în Listă.

În acest context, indicațiile rambursate în prezent pentru DCI DURVALUMABUM sunt cuprinse în Protocolul terapeutic aferent, aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, redat mai jos:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

1. Definiția afecțiunii: cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

I. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la $\geq 1\%$** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala) și face obiectul unui contract cost-volum.

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. status de performanță ECOG 0-2
3. pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la $\geq 1\%$ (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

III. Criterii de excludere:

1. sarcina/alăptare
2. hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți
3. insuficiența renală severă
4. pacienți cu afecțiuni autoimune active*)
5. istoric de imunodeficiență*)
6. istoric de reacții adverse severe mediate imun*)
7. afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10 mg prednison zilnic*)
8. tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecție HIV, pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumab. *)

*) **Nota:** pentru criteriile 4 - 8, durvalumab poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depășesc riscurile.

2. Definiția afecțiunii - Cancer bronhopulmonar cu celule mici

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: "extensive-stage small cell lung cancer".

Această indicație se codifică la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

1. vârstă peste 18 ani
2. Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
3. pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netratați anterior (necesită confirmare histologică a bolii și imagistică a stadiului avansat); pot fi incluși în tratament pacienți care au fost diagnosticați cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratate.
4. Pot beneficia de acest protocol pacienții tratați pentru stadiu incipient (limitat) de boala și care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puțin 6 luni anterior diagnosticului recurenței bolii.

Nota: pot beneficia de durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina/alăptare
2. Hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*):

1. pacienții cu istoric de radioterapie a toracelui
2. pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
3. pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
4. istoric de reacții adverse severe mediate imun
5. tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic
6. tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu durvalumabum

*) Nota: pentru situațiile 1 - 6, în absența datelor, durvalumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte (...)"

2. 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 redată 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**/inclusiunea 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.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Ghidul de practică clinică ESMO 2025 de diagnostic, tratament și urmărire al carcinomului hepatocelular face următoarele recomandări, prezentate mai jos, pentru tratamentul CHC avansat (Figura 1).

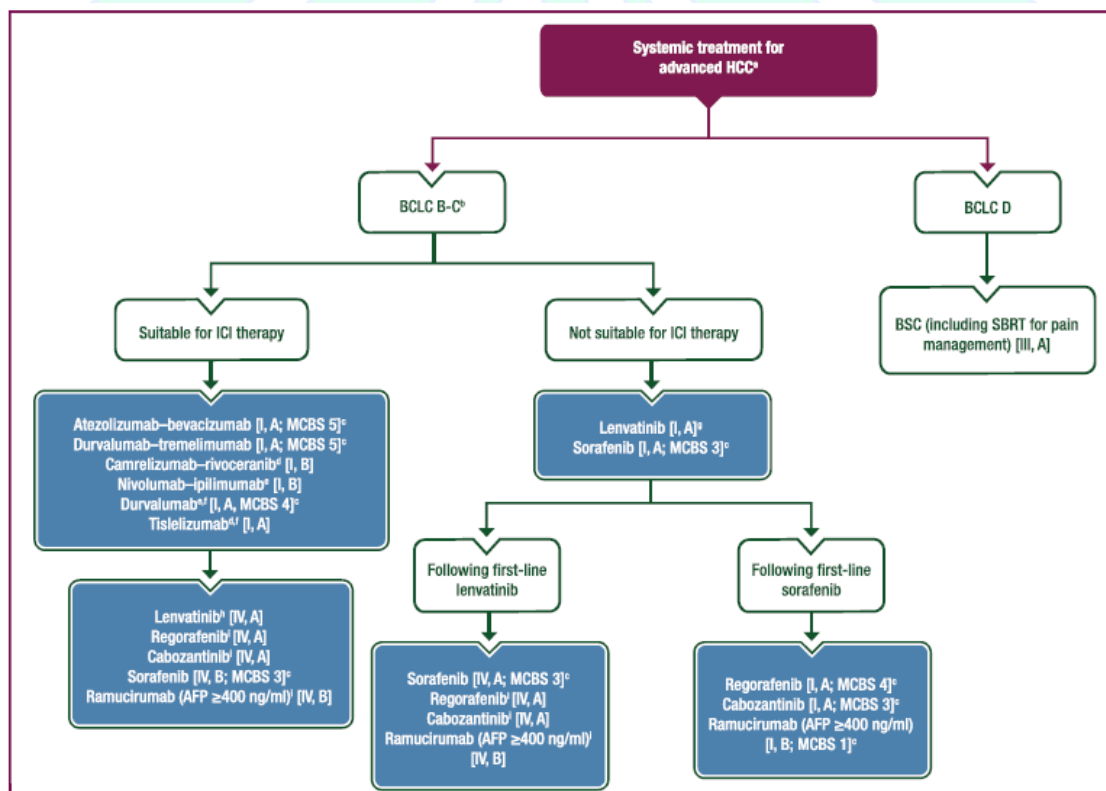


Figura 1. Managementul CHC avansat

Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy or their combination; white: other aspects of management and non-treatment aspects.

AFP, α-fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HCC, hepatocellular carcinoma; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; PS, performance status; SBRT, stereotactic body radiotherapy.

^aLocoregional therapies may be appropriate for selected patients (see Figure 1).

^bPatients with well-preserved liver function and ECOG PS 0-1.

^cESMO-MCBS v1.1¹⁷ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^dNot EMA or FDA approved.

^eEMA approved, not FDA approved.

^fIn patients with contraindications to ICI combinations.

^gNon-inferiority established versus sorafenib via ESMO-MCBS v1.1.

^hNot EMA or FDA approved for second-line use.

ⁱOnly EMA and FDA approved for use after first-line sorafenib.

- Pentru pacienții cu funcție hepatică conservată și ECOG PS 0-1 (BCLC B-C):
 - Sunt recomandate terapiile Atezolizumab-bevacizumab [I, scor ESMO-MCBS v1.1: 5] sau durvalumab-tremelimumab [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 5];
 - La pacienții cu hipertensiune portală, se recomandă screening pentru evidențierea varicelor esofagiene înainte de inițierea terapiei atezolizumab-bevacizumab [IV, A];
 - Poate fi recomandat tratamentul cu Camrelizumab-rivoceranib [I, B; nu este aprobat de EMA, este aprobat de FDA] sau nivolumab-ipilimumab [I, B; aprobat EMA, nu este aprobat de FDA];
 - **Durvalumab [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; aprobat EMA, nu este aprobat de FDA] sau tislelizumab [I, A; nu este aprobat EMA sau FDA] ar trebui luate în considerare pentru pacienții care au contraindicații la terapiile ICI asociate;**
 - Lenvatinib [I, A; non-inferioritatea stabilită față de sorafenib prin ESMO-MCBS v1.1] sau sorafenib [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 3] sunt recomandate pacienților care au contraindicații la terapiile ICI.
- Pentru pacienții cu funcție hepatică deficitară și/sau ECOG PS 2 (BCLC D) se recomandă cea mai bună îngrijire de susținere, inclusiv SBRT (radioterapie stereotactică corporală) pentru managementul durerii [III, A].

Ghidurile NCCN 2025 de tratament al CHC recomandă, printre altele, ca terapie alternativă de linia 1 Durvalumab (neautorizat FDA), la pacienții care nu au fost tratați anterior cu un ICI (Figura 3).

	National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 1.2025 Hepatocellular Carcinoma	NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a-d}			
First-Line Systemic Therapy			
Preferred Regimens			
• Atezolizumab^e + bevacizumab (category 1)^{f,g,h,1} • Tremelimumab-actl + durvalumab (category 1)^{f,i,2}			
Other Recommended Regimens			
• Durvalumab (category 1)^{f,h,2} • Lenvatinib (category 1)^{3,4} • Sorafenib (category 1)^{5,6} • Tislelizumab-jsgr (category 1)^{f,h,7} • Nivolumab + ipilimumab^{f,i,j,8-11} • Pembrolizumab (category 2B)^{f,h,k,12-15}			
Useful in Certain Circumstances			
• None			
Subsequent-Line Systemic Therapy if Disease Progression^{l,m}			
Options			
• Cabozantinib (category 1)¹⁶ • Regorafenib (category 1)¹⁷			
Other Recommended Regimens			
• Consider Preferred and Other Recommended Regimens for First-Line Systemic Therapy above			
Useful in Certain Circumstances			
• Ramucirumab (AFP ≥400 ng/mL) (category 1)¹⁸ • Nivolumab^{f,h,n,19-22} • For MSI-H/dMMR tumors • Dostarlimab-gxly (category 2B)^{f,h,o,23} • For <i>RET</i> gene fusion-positive tumors: • Selpercatinib (category 2B)²⁴ • For <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors^p: • Entrectinib²⁵ • Larotrectinib²⁶ • Repretrectinib²⁷			

Figura 2. Ghidurile NCCN 2025 – Carcinomul hepatocelular

Studiul HIMALAYA

Studiul pivot Himalaya este un studiu randomizat, deschis, multicentric de fază III, la pacienți cu CHC avansat, neeligibili pentru terapie locoregională, care a comparat tremelimumab + durvalumab (T300+D) cu tratamentul standard, sorafenib și durvalumab în monoterapie în prima linie. Obiectivul primar a fost OS în populația ITT pentru compararea tremelimumab + durvalumab (T300+D) cu standardul de îngrijire, sorafenib, în timp ce **obiectivul secundar a fost non-inferioritatea durvalumabului în monoterapie comparativ cu sorafenib.**

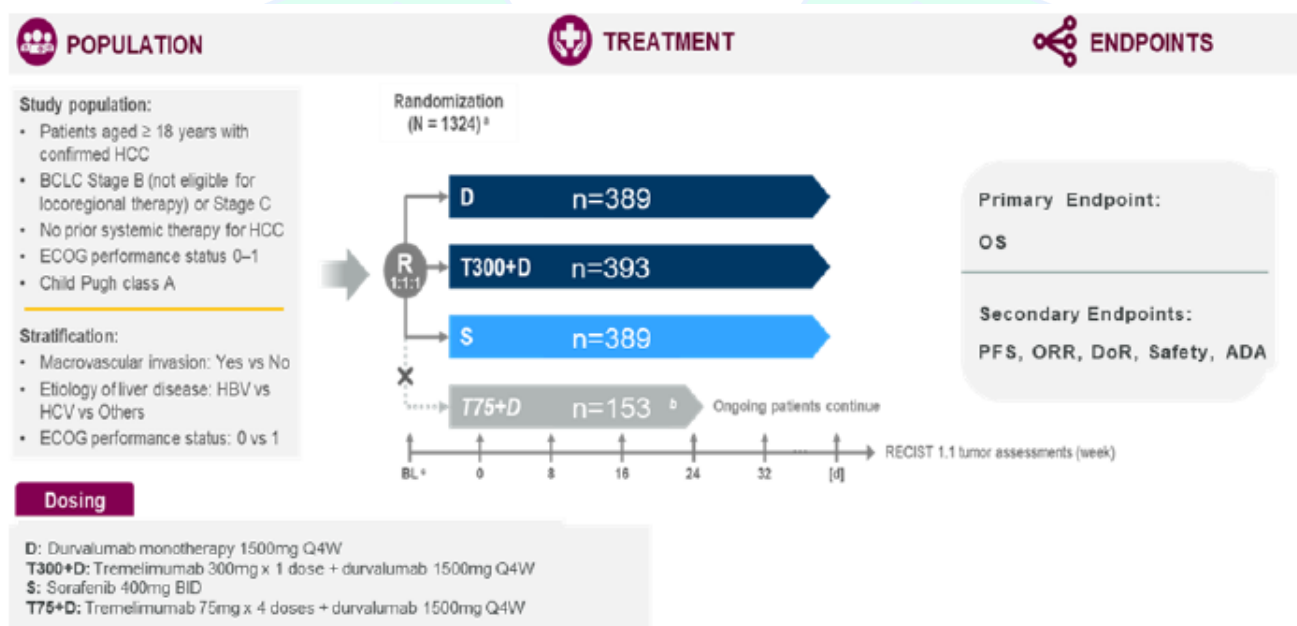


Figura 3. Design-ul studiului Himalaya

Numerele de pacienți afișate corespund cu înscrierea efectivă. Înscrierea în brațul T75+D a fost închisă după ediția 4.0 a protocolului (29 noiembrie 2018), deoarece T75+D nu s-a diferențiat în mod semnificativ de D în ceea ce privește eficacitatea într-un studiu anterior de fază II. Pacienții randomizați la T75+D înainte de modificarea 3 a protocolului puteau continua tratamentul alocat în timpul studiului, cu condiția ca tratamentul să fie în interesul pacientului. Pacienții randomizați în brațul T75+D care nu au terminat sau au început toate cele 4 doze de tremelimumab au avut posibilitatea fie să finalizeze programul complet, fie să continue doar cu durvalumab în monoterapie.

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 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 superioritatea SG pentru comparația IMFINZI administrat în asociere cu o doză unică de tremelimumab versus sorafenib. **Principalele obiective secundare au fost SG non-inferioritate, urmată de SG pentru superioritate pentru comparația IMFINZI versus sorafenib.** Alte obiective secundare au inclus SFP, RRO evaluată de investigator și DR conform RECIST v1.1. (Tabelul nr.2).

Eficacitatea monoterapiei cu durvalumab a fost obiectivul secundar al studiului pivot Himalaya. Non-inferioritatea monoterapiei cu durvalumab față de brațul cu sorafenib în ceea ce privește OS a fost îndeplinită, deși testul de superioritate ulterior nu a avut succes. Deși cele două brațe experimentale (T300+D și monoterapia cu durvalumab) nu au fost comparate în mod oficial, tratamentul cu monoterapia cu durvalumab a arătat un beneficiu de supraviețuire similar și semnificativ clinic cu cel de la T300+D în tratamentul 1L al carcinomului hepatocelular avansat. PFS nu a fost substanțial diferită între brațele cu durvalumab în monoterapie și sorafenib, dar acest model de beneficiu de supraviețuire fără creșteri semnificative ale PFS din tratamentul anti-PD-1 a fost observat și în alte tipuri de cancere agresive, de ex. cancer pulmonar cu celule mici (SCLC).

ORR a fost, de asemenea, îmbunătățit semnificativ în comparație cu sorafenib și, deși amploarea răspunsului este la limita semnificativă din punct de vedere clinic, răspunsurile au fost durabile. Prin urmare, non-inferioritatea OS este susținută de îmbunătățirea ORR. În general, ORR și DoR sunt considerate puțin mai mici/mai scurte, dar comparabile cu ORR și DoR obținute cu T300+D.

Profilul de siguranță al monoterapiei cu durvalumab a fost în general în conformitate cu profilul de toxicitate bine-cunoscut al durvalumabului. În timp ce profilul de siguranță al tremelimumab în asociere cu durvalumab (T300+D) a fost substanțial, profilul de siguranță al monoterapiei cu durvalumab se compară favorabil atât cu profilurile de siguranță ale T300+D, cât și cu sorafenib. Riscul mai scăzut de reacții adverse mediate imun, rata mai mică de întrerupere din cauza evenimentelor adverse și niciun deces datorat tratamentului cu durvalumab în monoterapie sunt considerate de importanță clinică deosebită.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că monoterapia cu Durvalumab a demonstrat non-inferioritatea eficacității în ceea ce privește OS și un profil de siguranță favorabil comparativ cu standardul de îngrijire sorafenib.

Tabelul nr.2. Rezultatele de eficacitate din studiul HIMALAYA cu IMFINZI în asociere cu tremelimumab 300 mg în doză unică și IMFINZI în monoterapie versus Sorafenib

	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
Durata perioadei de monitorizare			
Perioada de monitorizare e mediană (luni) ^a	33,2	32,2	32,6
SG			
Număr de decese (%)	262 (66,7)	293 (75,3)	280 (72,0)
SG mediană (luni) (Î 95%)	16,4 (14,2-19,6)	13,8 (12,3-16,1)	16,6 (14,1-19,1)
RR (Î 95%) ^{b,c}	0,78 (0,66-0,92)		-
Valoarea p ^d	0,0035		-
	IMFINZI + tremelimumab 300 mg (n=393)	Sorafenib (n=389)	IMFINZI (n=389)
RR (Î 95%) ^{b,c,e}	-	0,86 (0,73-1,03)	
SFP			
Număr de evenimente (%)	335 (85,2)	327 (84,1)	345 (88,7)
SFP mediană (luni) (Î 95%)	3,78 (3,68-5,32)	4,07 (3,75-5,49)	3,65 (3,19-3,75)
RR (Î 95%)	0,90 (0,77-1,05)		-
RR (Î 95%)	-	1,02 (0,88-1,19)	
RRO			
RRO n (%) ^f	79 (20,1)	20 (5,1)	66 (17,0)
Răspuns complet n (%)	12 (3,1)	0	6 (1,5)
Răspuns parțial n (%)	67 (17,0)	20 (5,1)	60 (15,4)
DR			
DR mediană (luni)	22,3	18,4	16,8

^a Calculat utilizând o metodă Kaplan-Meier inversată (cu indicatorul de cenzurare inversat).

^b Pe baza unui model Cox stratificat, ajustat în funcție de tratament, etiologia afecțiunilor hepatice (infecție cu virus hepatitic B versus virus hepatitic C versus altele), status de performanță ECOG (0 versus 1).

^c Realizat cu ajutorul unui test log-rank stratificat, cu ajustare în funcție de tratament, etiologia afecțiunilor hepatice ((infecție cu virus hepatitic B versus virus hepatitic C versus altele), status de performanță ECOG (0 versus 1) și invazie macrovasculară (da versus nu).

^d 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 IMFINZI + tremelimumab 300 mg versus Sorafenib a fost de 0,0398 (Lan^oșiDeMets 1983).

^e Limita de non-inferioritate pentru RR (IMFINZI versus Sorafenib) este 1,08 utilizând un interval de încredere de 95,67%, pe baza unei funcții de tip alfa Lan-DeMets cu o limită de tip O'Brien Fleming și a numărului real de evenimente observate (Lan^oșiDeMets 1983). Valoarea p obținută la testarea pentru superioritate pentru IMFINZI versus Sorafenib a fost 0,0674 și nu a atins semnificație statistică.

^f Răspuns complet confirmat.

Î=interval de încredere

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

AstraZeneca Pharma SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI DURVALUMABUM, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **4** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Germania, Suedia – rambursare națională și Grecia – rambursare alternativă din fonduri publice.

3. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI DURVALUMABUM și DC IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil*”, 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, *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, P3: Programul național de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI DURVALUMABUM și DC IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, cu includerea în *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 153 cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM a indicației „IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil”,* cu mențiunea că *monoterapia cu IMFINZI se adresează pacienților adulți cu CHC avansat/nerezecabil cu funcție hepatică conservată (stadiul Child-Pugh A), scor ECOG 0 sau 1 și care nu sunt eligibili pentru terapiile locoregionale, conform criteriilor de includere ale studiului clinic HIMALAYA, care a stat la baza autorizării prin procedură centralizată a acestei indicații.*

Aducem în atenție faptul că Decizia ANMDMR de adăugare a indicației menționată anterior își va produce efectul ulterior rambursării în Listă a DCI RAVULIZUMABUM, ca urmare a emiterii deciziei Președintelui Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România nr.1038/13.09.2024 de includere condiționată și elaborarea și aprobarea protocolului terapeutic aferent în OMS/CNAS nr.564/499/2021.

Referințe bibliografice:

1. RCP IMFINZI: IMFINZI, INN-durvalumab
2. EPAR IMFINZI: IMFINZI, INN-durvalumab
3. ESMO GUIDELINES 2025: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆
4. NCCN GUIDELINE 2025 Hepatocellular carcinoma: hcc.pdf

Raport finalizat în data de: 03.06.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu