

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DURVALUMABUM

INDICAȚIE: în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină

Data depunerii dosarului

17.04.2025

Numărul dosarului

26840

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unui segment populațional nou

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 primei APP: 21 septembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	50 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticla a 2,4 ml conc. (care conține 120 mg durvalumab); cutie cu 1 flac. din sticla a 10 ml conc. (care conține 500 mg durvalumab)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 571/19.06.2025:

Medicament	IMFINZI 50 mg/ml x 2,4 ml conc. (120 mg)	IMFINZI 50 mg/ml X 10 ml conc. (500 mg)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	2.356,38 lei	9.592,89 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)	2.356,38 lei	9.592,89 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Cancer bronhopulmonar cu celule mici (SCLC)

IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină.

Doze

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

IMFINZI este administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră.

Doza recomandată cu IMFINZI pentru LS-SCLC este 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni^a, până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau o perioadă maximă de 24 luni.

^a 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.

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.

Mod de administrare

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

Mecanism de acțiune

Expresia proteinei ligandului receptorului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) este un răspuns imun adaptativ care ajută tumorile să evite detectarea și eliminarea de către sistemul imun al organismului. PD-L1 poate fi indus de semnale inflamatorii (de exemplu, IFN-gama) și poate fi exprimat atât pe celulele tumorale, cât și pe celulele sistemului imun asociate tumorii în micro-mediul tumoral. PD-L1 blochează funcția celulelor T și activarea prin interacțiunea cu PD-1 și CD80 (B7.1). Prin legarea de receptori, PD-L1 reduce activitatea citotoxică a celulelor T, proliferarea și producția de citokine.

Durvalumab este un anticorp monoclonal complet uman, de tip imunoglobulină G1 kapa (IgG1κ), care blochează selectiv interacțiunea PD-L1 cu PD-1 și CD80 (B7.1). Durvalumab nu induce citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC). Blocarea selectivă a interacțiunilor PD-L1/PD-1 și PD-L1/CD80 stimulează răspunsurile imunitare antitumorale și crește activarea celulelor T.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI Durvalumabum și DC IMFINZI 50

mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația *“IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1: *„Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv adăugarea unui segment populațional nou.

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 Durvalumabum este inclus 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, având adnotarea ****1Ω**.

Notă: Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ****1** 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.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Durvalumabum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 30.05.2025 este redat în cele ce urmează:

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

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.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului

- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extins - ES-SCLC)

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza și mod de administrare

Doza recomandată de durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapie, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤ 30 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu durvalumab 20 mg/kg în combinație cu chimioterapia, pentru 4 cicluri, urmat de durvalumab 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește > 30 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/nemediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 - 29 ml/minut) asupra farmacocineticii durvalumab.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul durvalumab, nu se recomandă ajustarea dozei de durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a 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
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu durvalumab trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

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 redactate în Tabelul nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>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.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>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.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

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.”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancer bronhopulmonar cu celule mici (SCLC)

Cancerul pulmonar cu celule mici (SCLC) este o formă de carcinom neuroendocrin de grad înalt, care reprezintă aproximativ 15% din totalul cancerelor pulmonare. Această afecțiune se caracterizează printr-un potențial metastatic ridicat, cele mai frecvente localizări ale metastazelor fiind la nivelul plămânului contralateral, creierului, ficatului, glandelor suprarenale și oaselor.

Epidemiologie și factori de risc

Carcinomul pulmonar cu celule mici (SCLC) reprezintă aproximativ 15% din totalul cancerelor pulmonare, ceea ce corespunde la nivel global cu circa 250.000 de cazuri noi și 200.000 de decese anual.

SCLC este o tumoră solidă agresivă, caracterizată printr-un timp de dublare rapid, cu o rată de creștere ridicată și diseminare precoce. Datorită tendinței de metastazare timpurie, SCLC prezintă de asemenea cea mai mare concentrație de celule tumorale circulante dintre toate tumorile solide. Printre caracteristicile definitorii ale bolii se numără: asocierea puternică cu fumatul activ sau în antecedente, un nivel ridicat al încărcăturii mutaționale, deși un procent mic, dar constant, de pacienți nefumători (aproximativ 2%-8%) sunt diagnosticați cu SCLC, conform datelor recente din studii clinice de fază III.

SCLC este mai frecvent întâlnit la bărbați, însă incidența sa este în creștere la femei, la nivel global. În SUA, prevalența SCLC este mai redusă la afro-americani comparativ cu americanii de rasă albi. Între 2016 și 2020, în SUA, 66% dintre cazurile de SCLC au fost raportate la pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani.

Prezentare clinică, stadializare și prognostic

Carcinomul pulmonar cu celule mici (SCLC) poate fi clasificat atât conform sistemului TNM al AJCC (Comitetul Central American pentru Cancer)/Uniunii Internaționale împotriva Cancerului, cât și în baza sistemului mai vechi al US Veterans Administration pentru SCLC. Stadiul limitat al SCLC (LS-SCLC) corespunde stadiilor I până la III TNM și include orice țesut tumoral care poate fi cuprins într-un singur câmp de iradiere. SCLC în stadiu extensiv (ES-SCLC) include orice tumoră care se extinde dincolo de limitele unui singur câmp de iradiere sau prezența metastazelor la distanță (stadiul IV TNM), inclusiv orice revărsat pleural sau pericardic malign. La momentul diagnosticului, aproximativ 30% dintre pacienți prezintă SCLC în stadiu limitat (LS-SCLC) și aproximativ 70% sunt diagnosticați cu SCLC în stadiu extensiv (ES-SCLC). Inactivarea concomitentă a doi supresori tumorali esențiali, p53 și proteina retinoblastomului (codificați de genele TP53 și respectiv RB1), este identificată în majoritatea cazurilor de

carcinom pulmonar cu celule mici. În medie, durata mediană a supraviețuirii este mai mică de 24 de luni pentru pacienții cu SCLC în stadiu limitat (LS-SCLC) și de aproximativ 12 luni pentru cei cu SCLC în stadiu extensiv (ES-SCLC).

Managementul bolii

Deși carcinomul pulmonar cu celule mici (SCLC) prezintă o sensibilitate inițială excelentă la chimioterapie, apariția rezistenței generalizate la chimioterapie în momentul recidivei face din această boală una dintre cele mai dificile tumori solide de tratat. Standardul terapeutic pentru majoritatea pacienților diagnosticați cu SCLC în stadiu limitat (LS-SCLC) este reprezentat de chimioradioterapia concomitentă cu intenție curativă (cCRT). Doar aproximativ 4% dintre pacienții cu SCLC sunt diagnosticați într-un stadiu incipient (Stadiul I–IIA; T1–2, N0, M0) la momentul prezentării, fiind astfel potențial eligibili pentru rezecție chirurgicală, urmată de chimioterapie adjuvantă pe bază de compuși cu platină, cu sau fără radioterapie adjuvantă. Pacienții care sunt inoperabili din punct de vedere medical sau care aleg să nu fie supuși intervenției chirurgicale pot fi considerați candidați, în anumite cazuri, pentru radioterapie ablativă stereotactică. Totuși, abordarea terapeutică standard rămâne chimioradioterapia concomitentă (cCRT) pentru toți pacienții cu stadiul IIB–IIIC.

Pentru majoritatea pacienților cu LS-SCLC tratați cu cCRT, tratamentul sistemic standard constă în 4 cicluri de chimioterapie pe bază de platină, administrate, de regulă, la intervale de 21-28 de zile, concomitent cu radioterapia.

În cazul radioterapiei, doza optimă și schema de administrare pot varia în funcție de regiunea geografică și de standardele locale de practică medicală. Regimurile frecvent utilizate includ: radioterapie toracică o dată pe zi, cu doze de 2 Gy, până la o doză totală de 60 - 66 Gy administrată pe o perioadă de 6 săptămâni (în unele cazuri, se utilizează doze mai mari, de până la 70 Gy) sau radioterapie cu 3 Gy pe zi, sub forma a două fracții zilnice de 1,5 Gy, până la o doză totală de 45 Gy, administrată de obicei pe o perioadă de 3 săptămâni. Un alt aspect esențial în ceea ce privește radioterapia este momentul inițierii tratamentului. Radioterapia administrată concomitent cu chimioterapia este preferată față de administrarea secvențială (chimioterapia urmată ulterior de radioterapie). Este recomandat ca radioterapia să înceapă cât mai devreme posibil, ideal în primul sau al doilea ciclu de chimioterapie. Intervalele mai scurte între începerea tratamentului și finalizarea radioterapiei sunt asociate cu o supraviețuire mai bună.

Având în vedere tendința ridicată a SCLC de a prezenta metastaze la nivel cerebral, iradierea profilactică a creierului (PCI – *prophylactic cranial irradiation*) este frecvent utilizată ca standard terapeutic pentru pacienții cu LS-SCLC. Conform ghidurilor ESMO, PCI este recomandată la finalul tratamentului cCRT pentru pacienții care prezintă răspuns tumoral confirmat și nu au contraindicații pentru această procedură.

Ratele de răspuns la chimioradioterapia concomitentă (cCRT) în carcinomul pulmonar cu celule mici în stadiu limitat sunt de aproximativ 90%, însă majoritatea pacienților vor prezenta progresia bolii în timp. Supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) este de 10-15 luni; Supraviețuirea globală mediană (OS) este de 25-30 luni, ambele calculate de la inițierea cCRT. Dintre pacienții diagnosticați cu LS-SCLC care finalizează întregul protocol de tratament

cu intenție curativă, doar până la 25% vor obține control de durată al bolii și supraviețuire pe termen lung. Aceste rezultate slabe privind supraviețuirea pe termen lung subliniază existența unei nevoi clinice de noi opțiuni terapeutice pentru pacienții cu carcinom pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC).

Prin Decizia CE nr. C(2025)1695 (final)/12.03.2025 de modificare a autorizației de comercializare a medicamentului „Imfinzi – durvalumab” acordată prin Decizia C(2018)6289(final)/21.09.2018, DCI Durvalumabum a fost aprobat pentru indicația *“IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină”*.

Ghidului NCCN 2025, versiunea 4.2025 recomandă terapia de consolidare cu durvalumab la pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat care nu au prezentat progresia bolii după terapia sistemică și radioterapie concomitentă. Durvalumab poate fi administrat până la progresia bolii, toxicitate intolerabilă sau timp de maximum 24 de luni.

Eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Durvalumabum pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină

SCLC – Studiul ADRIATIC

Studiul ADRIATIC a fost dezvoltat pentru a evalua eficacitatea IMFINZI cu sau fără tremelimumab. ADRIATIC a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la 730 de pacienți cu LS-SCLC (stadiu I – III conform AJCC ediția a 8-a) confirmat histologic sau citologic, fără progresie după chimioradioterapie administrată concomitent. Statusul pacienților în stadiul I sau II trebuia să fie inoperabil, pe baza evaluării medicului investigator. Pacienții au finalizat 4 cicluri de chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină, cu 60-66 Gy o dată pe zi (QD) timp de 6 săptămâni sau 45 Gy de două ori pe zi (BID) timp de 3 săptămâni, cu 1 până la 42 de zile înainte de prima doză de tratament din studiu. Iradierea craniană profilactică (PCI) putea fi efectuată pe baza deciziei medicului investigator după chimioradioterapie și cu 1 până la 42 de zile înainte de prima doză de tratament din studiu. La înrolare, pacienții au avut status de performanță OMS/ECOG 0 sau 1.

Din studiu au fost excluși pacienții cu diagnostic de boală autoimună activă în prezent sau în trecut într-un interval de 5 ani anterior începerii studiului; istoric de imunodeficiență primară activă; istoric de pneumonită de Grad ≥ 2 sau tuberculoză activă sau hepatită B sau C sau infecție cu HIV, și pacienții cu boală pulmonară interstițială activă. De asemenea, au fost excluși pacienții cu histologie mixtă SCLC și NSCLC.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de stadiu (I/II versus III) și efectuarea PCI (da versus nu). Pacienții au fost randomizați 1:1:1 în:

- Brațul 1: IMFINZI 1500 mg + placebo la intervale de 4 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni.

• Brațul 2: Placebo + al doilea placebo la intervale de 4 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de un singur placebo la intervale de 4 săptămâni.

• Brațul 3: IMFINZI 1500 mg + tremelimumab 75 mg la intervale de 4 săptămâni pentru 4 cicluri, urmat de IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni.

După randomizarea a 600 de pacienți în cele trei brațe de tratament, randomizarea în brațul 3 a fost finalizată și următorii 130 de pacienți au fost randomizați 1:1 în brațul 1 sau în brațul 2 și li s-a administrat IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni sau placebo la intervale de 4 săptămâni.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă, sau pentru o perioadă de maxim 24 de luni. Evaluarea tumorilor a fost realizată la intervale de 8 săptămâni în primele 72 de săptămâni, apoi la intervale de 12 săptămâni până la 96 de săptămâni, și ulterior la intervale de 24 de săptămâni. Caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost bine echilibrate în brațele de studiu.

Caracteristicile demografice și clinice în grupurile cu IMFINZI și placebo la momentul inițial au fost: bărbați (69,1%), vârstă ≥ 65 ani (39,2%), rasă caucaziană (50,4%), rasă neagră sau afro-americani (0,8%), rasă asiatică (47,5%), altă rasă (1,3%), hispano sau latino (4,2%), fumători actuali (22,3%), foști fumători (68,5%), nefumători (9,2%), SP OMS/ECOG 0 (48,7%), SP OMS/ECOG 1 (51,3%), stadiu I (3,6%), stadiu II (9,1%), stadiu III (87,4%).

Înainte de randomizare, toți pacienții au urmat chimioterapie cu compuși pe bază de platină (66,2% cu cisplatină-etopozidă, 33,8% cu carboplatină-etopozidă); 72,1% dintre pacienți au efectuat radioterapie QD (dintre care 92,4% au primit ≥ 60 – ≤ 66 Gy QD); 27,9% cu radioterapie BID (dintre care 96,6% au primit 45 Gy BID) și 53,8% dintre pacienți au avut PCI. Răspunsul la chimioradioterapie a fost după cum urmează: răspuns complet (12,3%), răspuns parțial (73,8%), boală stabilă (14,0%).

Cele două obiective principale ale studiului au fost SG și SFP cu IMFINZI versus placebo. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus RRO cu IMFINZI versus placebo. SFP și RRO au fost evaluate de BICR conform RECIST v1.1.

La analiza interimară planificată, studiul a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic a SG și SFP cu IMFINZI comparativ cu placebo. A se vedea Tabelul 1 și Figurile 1 și 2.

Tabelul 1. Rezultatele de eficacitate din studiul ADRIATIC

	Brațul 1: IMFINZI (n=264)	Brațul 2: Placebo (n=266)
SG ^a		
Număr de decese (%)	115 (43,6)	146 (54,9)
SG mediană (luni) (ÎI 95%) ^b	55,9 (37,3, NR)	33,4 (25,5, 39,9)
RR (ÎI 95%) ^c	0,73 (0,569, 0,928)	
Valoare p ^d	0,01042	
SFP ^e		

Număr de evenimente (%)	139 (52,7)	169 (63,5)
SFP mediană (luni) (Î 95%) ^b	16,6 (10,2, 28,2)	9,2 (7,4, 12,9)
RR (Î 95%) ^f	0,76 (0,606, 0,950)	
Valoare p ^d	0,01608	

^a Durata mediană a monitorizării pentru SG la pacienții cu date cenzurate a fost 37,19 luni în brațul cu administrare de IMFINZI și 37,24 luni în brațul cu administrare de placebo.

^b Calculat cu ajutorul metodei Kaplan Meier. Î pentru mediană derivat pe baza metodei Brookmeyer-Crowley.

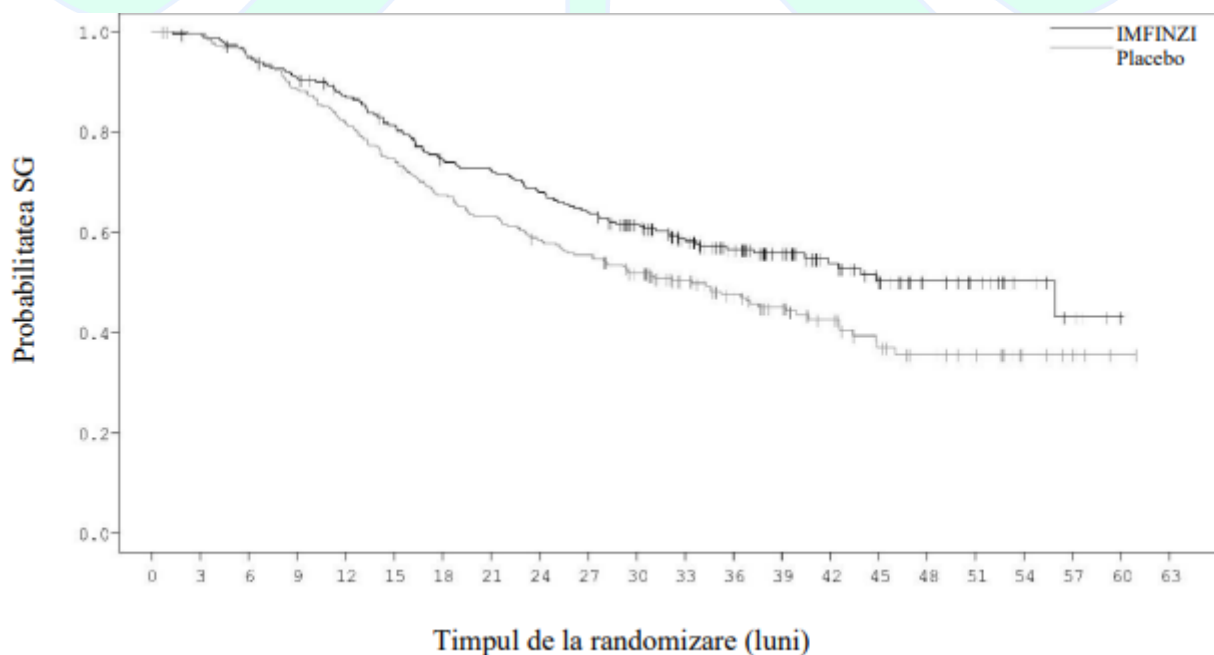
^c Analiza pentru RR a fost realizată cu ajutorul unui model Cox stratificat al riscului proporțional, iar intervalul bi-partit pentru valoarea p se bazează pe un test log-rank stratificat, ambele fiind ajustate în funcție de administrarea PCI

^d Valoarea p se bazează pe rezultatele din analiza interimară pre-planificată. Pe baza funcției Lan-DeMets alfa cu limita de tip O'Brien Fleming cu numărul actual de evenimente observate, limita pentru stabilirea semnificației statistice pentru SG a fost 0,01679 cu 4,5% global alfa, iar pentru SFP a fost 0,02805 cu 5% global alfa (Lan and DeMets 1983).

^e Evaluat de BICR pe baza RECIST v1.1.

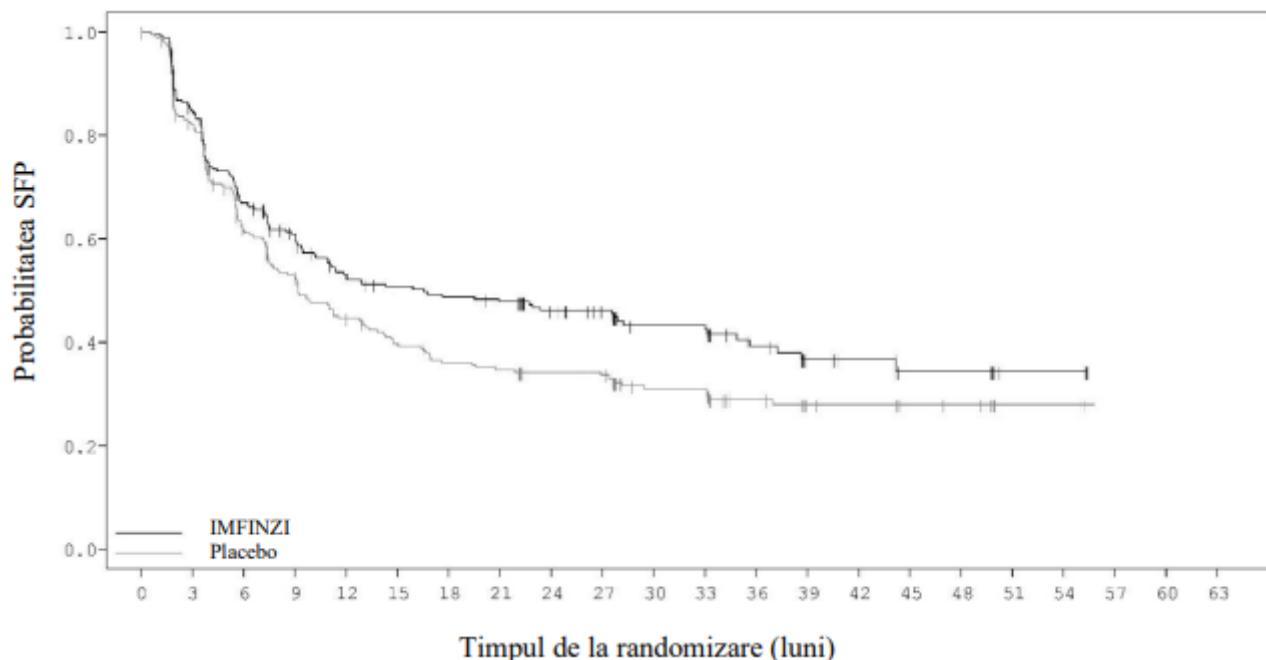
^f Analiza pentru RR a fost realizată cu ajutorul unui model Cox stratificat al riscului proporțional, iar intervalul bi-partit pentru valoarea p se bazează pe un test log-rank stratificat, ambele fiind ajustate în funcție de stadiul TNM și administrarea PCI.

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a SG



Numărul de pacienți la risc																						
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63
IMFINZI	264	261	248	236	223	207	189	183	172	162	141	110	90	68	51	39	27	19	11	5	1	0
Placebo	266	260	247	231	214	195	175	164	151	143	123	97	80	62	44	31	23	19	8	5	1	0

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a SFP



Numărul de pacienți la risc																				
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
IMFINZI	264	212	161	135	113	105	101	98	84	78	51	51	33	21	19	10	10	4	4	0
Placebo	266	208	146	122	100	88	79	76	71	69	47	47	34	23	22	15	14	5	5	0

Rezumatul profilului de siguranță

IMFINZI în monoterapie

Siguranța administrării IMFINZI în monoterapie s-a bazat pe date cumulate de la 4642 de pacienți cu multiple tipuri de tumori. IMFINZI a fost administrat în doză de 10 mg/kg o dată la intervale de 2 săptămâni, 20 mg/kg o dată la intervale de 4 săptămâni sau 1500 mg la intervale de 4 săptămâni. Cele mai frecvente (>10%) reacții adverse au fost tuse/tuse productivă (18,1%), diaree (15,1%), erupție cutanată tranzitorie (15,0%), artralгии (12,4%), pirexie (12,5%), durere abdominală (11,8%), infecții ale căilor respiratorii superioare (11,8%), prurit (11,1%) și hipotiroidism (11,6%). Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse de Grad ≥ 3 NCI CTCAE au fost pneumonie (3,4%) și valoare serică crescută a aspartat aminotransferazei/valoare serică crescută a alanin aminotransferazei (2,5%).

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul

1.9 în 6 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Germania, Grecia, Franța, Luxemburg.

3. CONCLUZIE

Conform OMS 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 pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină*”, **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: 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.**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **DURVALUMABUM** și DC **IMFINZI 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația „*IMFINZI în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiu limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimioradioterapie cu compuși pe bază de platină*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP *IMFINZI*, INN-*durvalumab*
2. Epar *Imfinzi*, INN-*durvalumab*
3. Decizie *dec_165553_ro.pdf*
4. NCCN Guidelines Version 4.2025 Small Cell Lung Cancer

Raport finalizat în data de: 25.06.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu



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

