



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DURVALUMABUM

INDICAȚIA: *în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de IMFINZI în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK*

Data depunerii dosarului

29.04.2025

Număr dosar

28873

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 APP: 21 septembrie 2018

1.5. Deținătorul APP: AstraZeneca AB - reprezentată prin AstraZeneca Pharma SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	50 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. (care conține 120 mg durvalumabum) Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. (care conține 500 mg durvalumabum)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 656/14.07.2025:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. – 2356,38 lei Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. – 9592,89 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Cutie cu 1 flacon din sticlă a 2,4 ml conc. – 2356,38 lei Cutie cu 1 flacon din sticlă a 10 ml conc. – 9592,89 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Imfinzi:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
IMFINZI în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de IMFINZI în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK.	Doza recomandată este de 1500 mg în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni, până la 4 cicluri înainte de intervenția chirurgicală, urmat de 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni, până la 12 cicluri după intervenția chirurgicală.	- Faza neoadjuvantă: până la progresia bolii, care împiedică realizarea unei intervenții chirurgicale definitive sau toxicitate inacceptabilă. - Faza adjuvantă: până la apariția recidivei, toxicitate inacceptabilă sau pentru maxim 12 cicluri după intervenția chirurgicală.

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

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 asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de IMFINZI în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK”**, 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 **1Q.

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 ^Q se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

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

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

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.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei)

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologică - adaptat la fiecare pacient în parte, în funcție de decizia medicului curant

Evaluare înainte de terapia de consolidare/întreținere cu durvalumab

În vederea inițierii tratamentului cu durvalumab, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parțială, boală stabilizată).

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariției **unui proces inflamator post-radioterapie** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonita radică).

- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având în vedere posibilitatea apariției unei **false progresii de boala**. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, după începerea tratamentului cu durvalumab.

Doza

Doza recomandată de durvalumab este **10 mg/kg**, administrată sub formă de **perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute** o dată la interval de **2 săptămâni sau 1.500 mg la interval de 4 săptămâni**. 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**.

Durata tratamentului: până la **progresia bolii** sau **toxicitate inacceptabilă**, sau **maximum 12 luni**.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.

- După întrerupere, administrarea durvalumab 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.

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, în funcție de planul efectuat de către medicul curant.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Tratamentul cu durvalumab poate determina reacții adverse mediate imun, care necesita o evaluare adecvata pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severității precum și a atitudinii terapeutice.

Reacție adversă	Severitate^{a)}	Modificarea tratamentului Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Pneumonită mediată imun/boală pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST >3 - 5 x LSN și/sau bilirubină totală >1,5 - 3 x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT >5 - ≤ 8 x LSN sau bilirubină totală > 3 - ≤ 5 x LSN		
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x	Se întrerupe	

	LSN sau bilirubină totală $> 5 \times$ LSN	definitiv	
	ALT sau AST $> 3 \times$ LSN și bilirubină totală $> 2 \times$ LSN fără altă cauză	administrarea	
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2 - 4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2 - 4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită/hipopituitarism mediat imun	Grad 2 - 4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2 - 4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică $> 1,5 - 3 \times$ LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică $> 3 \times$ valoarea inițială sau $> 3 - 6 \times$ LSN; Grad 4 cu creatinină serică $> 6 \times$ LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun	Grad 2, pentru > 1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1 - 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		

(inclusiv pemfigoid)	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^{b)}	Inițiați tratament cu prednison 2 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de orice reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^{c)}	Inițiați tratament cu prednison 1 - 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare premedicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea ^{d)}	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

^{a)} Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

^{b)} Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeți prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluție (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie inițiată și continuată cel puțin o lună, după care Durvalumab poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

c) Opreți definitiv administrarea Durvalumab dacă reacția adversă nu se ameliorează la $\leq$ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

d) Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumab trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- toxicitate inacceptabilă,
- după un tratament de maximum 12 luni
- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a **falsei progresii de boala**, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.

- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. 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 aceleași 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 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	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.”***

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul pulmonar

Cancerul pulmonar este cel **mai frecvent tip de cancer la nivel mondial și principala cauză de deces prin cancer**, fiind responsabil pentru aproape **2,5 milioane de cazuri noi** sau unul din opt tipuri de cancer (12,4% dintre toate cancerurile) și aproximativ **1,8 milioane de decese (18,7%)**, conform datelor GLOBOCAN pentru anul 2022. În **Europa**, în 2022, s-au înregistrat **484.306 cazuri noi de cancer pulmonar și 375.569 de decese pe an**, reprezentând a **3-a formă de cancer ca incidență și prima cauză de deces prin cancer**. Datele epidemiologice pentru România indică o **incidență** a cancerului pulmonar de **11.716 cazuri noi pe an** și o **prevalență la 5 ani** de **15.500 cazuri**, cancerul pulmonar reprezentând și în România **principala cauză de deces datorat cancerului** (10.530 decese în anul 2022). De asemenea, rata de supraviețuire la 5 ani este de aproximativ 18% , scăzută în comparație cu media Statelor Unite ale Americii (SUA) de 26.7% și cu media altor tipuri comune de cancer, de 91.2% pentru cancerul de sân5, 65.0% pentru cancerul colorectal6 și 97.5% pentru cancerul de prostată.

Există două tipuri principale de cancer bronho-pulmonar primar:

- Cancerul bronho-pulmonar cu celule mici (SCLC): Acest tip își derivă denumirea de la dimensiunea mică a celulelor din care tumora este alcătuită atunci când este vizualizată la microscop
- Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC): Acesta este cel mai frecvent tip de cancer de plămân, reprezentând o proporție de 80-85% din numărul total de cazuri de cancer pulmonar.

NSCLC reprezintă aproximativ 85% dintre toate cancerurile pulmonare. Majoritatea pacienților cu NSCLC sunt diagnosticați cu boală avansată, nerezecabilă (Stadiul IV), în timp ce NSCLC în stadiile I–III reprezintă aproximativ 30% dintre pacienți la momentul diagnosticului. Acest procent va crește probabil în următorii ani o dată cu creșterea numărului de programe de screening.

Conform ghidurilor internaționale, pentru pacienții cu NSCLC stadiul I–III, rezecția chirurgicală este tratamentul standard fiind și singurul cu intenție curativă pentru pacienții eligibili cu NSCLC în stadiu incipient¹¹. Aceasta urmărește îndepărtarea completă a tumorii primare și a oricăror ganglioni limfatici regionali afectați. Terapia sistemică poate fi administrată înainte (neoadjuvant) sau după (adjuvant) intervenția chirurgicală pentru a reduce riscul de recurență și a îmbunătăți șansele de vindecare, fiind oferită de obicei pacienților cu un risc mai mare de recurență (de exemplu, pe baza stadiului bolii).

În ciuda intenției curative a intervenției chirurgicale și a adăugării terapiei sistemice, ratele de recurență rămân ridicate, la aproximativ 30–55% la 5 ani, în funcție de stadiul bolii la diagnostic. Adăugarea chimioterapiei pe bază de platină în context neoadjuvant sau adjuvant a dus doar la reduceri modeste ale riscului de recurență sau deces, de aproximativ 5% în supraviețuirea la 5 ani, comparativ cu intervenția chirurgicală fără chimioterapie. După recurență, utilizarea terapiei cu intenție curativă nu mai este, de obicei, posibilă și nu reprezintă o opțiune pentru pacienții cu boală metastatică. Prognosticul pacienților după recurență este, prin urmare, foarte slab. Recurența și/sau progresia către o boală avansată are un impact negativ asupra calității vieții legate de sănătate (HRQoL) a pacienților și este asociată cu o povară economică substanțială pentru sistemele de sănătate. De asemenea, tratamentul cu intenție curativă nu mai este de obicei posibil după progresie.

După rezultatele pozitive din studiile clinice de fază 3, inhibitorii punctului de control imun PD-1 și PD-L1 au primit aprobare pentru utilizare ca parte a tratamentului neoadjuvant (în combinație cu chimioterapia pe bază de platină) sau a tratamentului adjuvant (după rezecție și chimioterapie pe bază de platină) la pacienții cu NSCLC rezecabil. Regimurile perioperatorii care combină beneficiile imunoterapiei neoadjuvante și adjuvante ar putea îmbunătăți și mai mult rezultatele pe termen lung (așa cum sugerează rezultatele recente din studiile asupra

melanomului și NSCLC) prin stimularea imunității antitumorale în timp ce tumora primară și ganglionii limfatici sunt încă prezenți, precum și prin eradicarea micrometastazelor reziduale atât înainte, cât și după intervenția chirurgicală. Astfel, abordarea perioperatorie oferă o strategie terapeutică mai cuprinzătoare, cu scopul de a maximiza șansele de obținere a unor rezultate favorabile pe termen lung pentru pacienții tratați cu intenție curativă.

Parcursul terapeutic pentru NSCLC rezecabil evoluează, de asemenea, în ceea ce privește disponibilitatea terapiilor țintite pentru pacienții cu mutații biomarker acționabile; pentru pacienții cu mutații ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR), s-au demonstrat îmbunătățiri semnificative cu osimertinib administrat adjuvant (studiul ADAURA).

Având în vedere că osimertinib este considerat standardul de îngrijire pentru pacienții cu mutații EGFR,13,25 și că nu există dovezi clare privind beneficiul clinic al regimurilor de imunoterapie oncologica (IO) pentru această populație de pacienți ,pacienții fără mutații EGFR cunoscute ar trebui luați în considerare pentru tratamentul cu imunoterapie (IO).

Studiul AEGEAN a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, care a evaluat eficacitatea tratamentului neoadjuvant cu IMFINZI în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină, urmat de IMFINZI în monoterapie administrat după intervenția chirurgicală, la pacienții cu NSCLC operabil. Următoarele criterii de includere definesc pacienții cu risc crescut de recidivă, care se încadrează în indicația terapeutică și reflectă o populație de pacienți cu boală în stadiul IIA până la stadiul IIIB, conform sistemului de stadializare AJCC/UICC, ediția a 8-a:

- orice pacient cu o dimensiune a tumorii ≥ 4 cm; • orice pacient cu boală N1 sau N2 (indiferent de dimensiunea tumorii primare), inclusiv boală N2 în mai multe stații ganglionare;
- pacienți cu multipli noduli tumorali în același lob pulmonar sau tumori care includ bronhiile principale sau tumori care au invadat pleura viscerală, peretele toracic (include pleura parietală și apexul pulmonar), nervul frenic sau pericardul parietal; sau tumori care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonită obstructivă care se extinde în regiunea hilului pulmonar sau include o parte sau întregul plămân.

În studiu au fost înrolați pacienți confirmați cu diagnostic cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, fără tratament anterior și fără nicio expunere anterioară la terapie mediată imun, cu un status de performanță OMS/ECOG 0 sau 1, și cel puțin o leziune țintă conform criteriilor RECIST v1.1. Înainte de randomizare, pacienților li s-a efectuat o evaluare a tumorii privind statusul expresiei PD-L1 confirmată prin testul VENTANA PD-L1 (SP263).

Din studiu au fost excluși pacienții cu boală autoimună activă sau diagnosticată anterior, sau care au utilizat terapie imunosupresoare în ultimele 14 zile înainte de prima doză de durvalumab. Populația de pacienți din cadrul analizei de eficacitate (în intenție-de-tratament modificată [mITT]) a exclus pacienții cu mutație EGFR cunoscută sau cu rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK. În urma unor modificări de protocol, au fost aprobate testarea ALK la nivel local (cu excepția tumorilor de tip scuamos) și testarea EGFR la nivel central. În studiu, au fost randomizați și tratați 51 de pacienți cu mutație EGFR și 11 pacienți cu rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK, dar acești pacienți nu au fost incluși în analiza de eficacitate mITT și, astfel, nu pot fi formulate concluzii privind pacienții cu mutație EGFR și cu rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK.

Procesul de randomizare a fost stratificat în funcție de stadiul bolii (stadiul II vs. stadiul III) și al statusului expresiei PD-L1 (CT<1% vs CT≥1).

Radioterapia post-operatorie (PORT) a fost permisă pacienților cărora le este indicată conform recomandărilor din ghidurile locale de tratament. PORT trebuia inițiată în următoarele 8 săptămâni după intervenția chirurgicală și tratamentul adjuvant cu durvalumab/placebo trebuia inițiat în următoarele 3 săptămâni după finalizarea PORT.

În studiul AEGEAN au fost randomizați 802 pacienți în raport 1:1 la IMFINZI (brațul 1) sau placebo (brațul 2) administrat peri-operator în asociere cu chimioterapie neoadjuvantă. Nu a fost permisă schimbarea medicației între brațele din studiu.

- Brațul 1: IMFINZI 1500 mg + chimioterapie la intervale de 3 săptămâni, până la 4 cicluri înainte de intervenția chirurgicală, urmate de IMFINZI 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, până la 12 cicluri după intervenția chirurgicală.

- Brațul 2: placebo + chimioterapie la intervale de 3 săptămâni, până la 4 cicluri înainte de intervenția chirurgicală, urmate de placebo la intervale de 4 săptămâni, până la 12 cicluri după intervenția chirurgicală.

În cele două brațe de tratament, pacienților li s-a administrat unul dintre următoarele regimuri de chimioterapie în funcție de tipul histologic:

- NSCLC scuamos o Carboplatină + paclitaxel: carboplatină AUC 6 și paclitaxel 200 mg/m², administrate în perfuzie i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu cu durata de 3 săptămâni, timp de 4 cicluri.

- NSCLC scuamos o Cisplatină + gemcitabină: cisplatină 75 mg/m² în perfuzie i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu cu durata de 3 săptămâni, timp de 4 cicluri și gemcitabină 1250 mg/m² în perfuzie i.v. în ziua 1 și ziua 8 a fiecărui ciclu cu durata de 3 săptămâni, timp de 4 cicluri.

- NSCLC non-scuamos o Pemetrexed + cisplatină: pemetrexed 500 mg/m² și cisplatină 75 mg/m² în perfuzie i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu cu durata de 3 săptămâni, timp de 4 cicluri.

- NSCLC non-scuamos o Pemetrexed + carboplatină: pemetrexed 500 mg/m² și carboplatină AUC 5 în perfuzie i.v. în ziua 1 a fiecărui ciclu cu durata de 3 săptămâni, timp de 4 cicluri.

În cazul lipsei de tolerabilitate, tratamentul putea fi schimbat de la cisplatină la carboplatină în orice moment, iar în cazul pacienților cu comorbidități sau care nu puteau tolera cisplatină, conform aprecierii medicului investigator, carboplatină AUC 5 putea fi administrată începând cu ciclul 1.

A fost realizată o evaluare a tumorii pe baza criteriilor RECIST v1.1 la momentul inițial și la finalul perioadei de administrare a tratamentului neoadjuvant (înainte de intervenția chirurgicală). Primul examen CT/RMN post-chirurgical toracic și abdominal (care a inclus ficatul în întregime și ambele glande corticosuprarenale) a fost realizat la 5 săptămâni ± 2 săptămâni după intervenția chirurgicală și înainte de, dar cât mai aproape posibil, de inițierea terapiei adjuvante. Evaluarea tumorală a fost realizată la intervale de 12 săptămâni (față de data realizării intervenției chirurgicale) până în săptămâna 48, la intervale de 24 săptămâni (față de data realizării intervenției chirurgicale) până în săptămâna 192 (aproximativ 4 ani), și apoi la intervale de 48 de săptămâni (față de data realizării intervenției chirurgicale) până la apariția progresiei bolii (PB) definită radiologic conform RECIST v1.1, retragerea consimțământului de participare în studiu sau deces. Evaluarea ratelor de supraviețuire a fost realizată în

lunile 2, 3 și 4 care au urmat întreruperii tratamentului, și apoi la intervale de 2 luni până în luna 12, ulterior la fiecare 3 luni.

Obiectivele principale ale studiului au fost răspunsul patologic complet (pRC) evaluat de un comitet independent care nu cunoștea alocarea medicației de studiu (BICR) și supraviețuirea fără evenimente (SFE) evaluată de BICR. Supraviețuirea globală (SG) a fost un obiectiv secundar.

Evaluarea eficacității a fost realizată la 740 de pacienți din populația mITT: 366 de pacienți în brațul 1 și 374 pacienți în brațul 2. Caracteristicile demografice și clinice inițiale ale populației de pacienți au fost următoarele: bărbați (71,6%), femei (28,4%), vârsta ≥ 65 de ani (51,6%), vârsta mediană de 65 de ani (interval: de la 30 la 88), status de performanță OMS/ECOG 0 (68,4%), status de performanță OMS/ECOG 1 (31,6%), rasă caucaziană (53,6%), rasă asiatică (41,5%), rasă neagră sau afro-americieni (0,9%), nativi amerindieni sau nativi din Alaska (1,4%), altă rasă (2,6%), hispanici sau latino (16,1%), non-hispanici sau latino (83,9%), fumători actuali sau foști fumători (85,5%), nefumători (14,5%), carcinom scuamos (48,6%) și non-scuamos (50,7%), stadiu II (28,4%), stadiu III (71,6%), CT cu status al expresiei PD-L1 $\geq 1\%$ (66,6%), CT cu status al expresiei PD-L1 $< 1\%$ (33,4%).

În cadrul populației mITT, au fost 295 de pacienți (80,6%) în brațul 1 comparativ cu 302 pacienți (80,7%) din brațul 2 la care s-a realizat chirurgie cu intenție de tratament. Numărul de pacienți la care s-a realizat PORT a fost 26 (7,1%) în brațul 1 și 24 (6,4%) în brațul 2.

În cadrul analizei primare pentru SFE (pre-specificată) (date colectate până la 10 noiembrie 2022), cu o maturitate a datelor de 31,9% și SFE mediană de 11,7 luni prin monitorizarea pacienților cu date cenzurate, studiul a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic în brațul de tratament cu IMFINZI comparativ cu brațul cu administrare de placebo [risc relativ (RR)=0,68 (Î 95%: 0,53, 0,88), $p=0,003902$].

La analiza actualizată pentru SFE (pre-specificată) (date colectate până la 10 mai 2024), SFE mediană prin monitorizarea pacienților cu date cenzurate a fost 25,9 luni. În această analiză, SG nu a fost evaluată formal pentru semnificație statistică; RR pentru SG a fost 0,89 (Î 95%: 0,70, 1,14) pentru brațul de tratament cu IMFINZI comparativ cu brațul cu administrare de placebo.

Rezultate de eficacitate în studiul AEGEAN (mITT)

	IMFINZI + chimioterapie (N=366)	Placebo + chimioterapie (N=374)
SFE^{a,c}		
Numărul de evenimente, n (%)	124 (33,9)	165 (44,1)
SFE mediană (Î 95%) (luni)	NR (42,3, NR)	30 (20,6, NR)
Rata de risc (Î 95%)	0,69 (0,55, 0,88)	

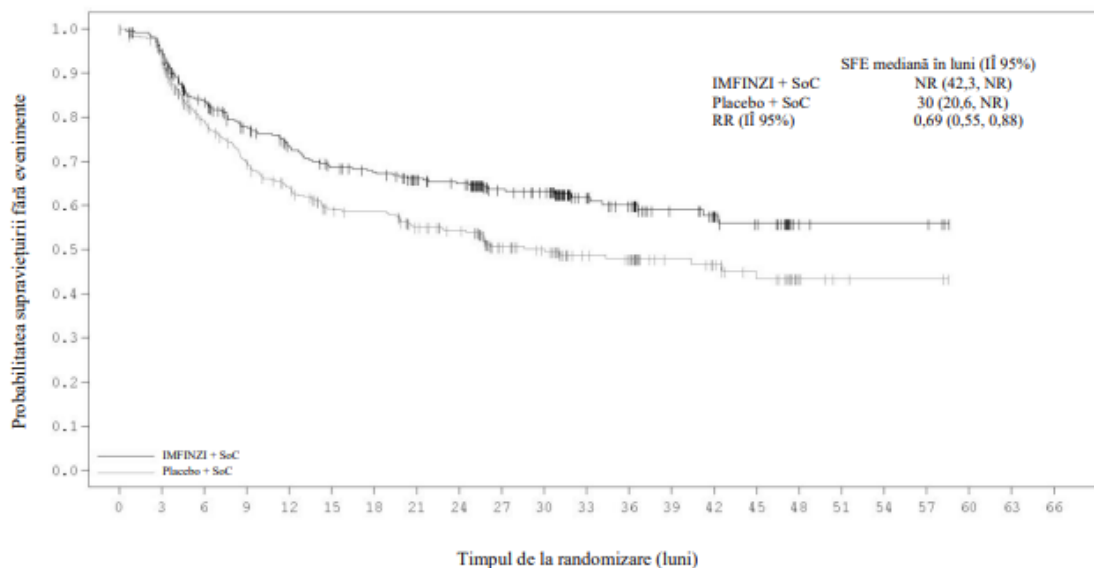
	IMFINZI + chimioterapie (N=366)	Placebo + chimioterapie (N=374)
pCR^{a,b,c}		
Numărul de pacienți cu răspuns	63	16
Rata de răspuns, % (Î 95%)	17,21 (13,49, 21,48)	4,28 (2,46, 6,85)
Diferența în procente, % (Î 95%)	12,96 (8,67, 17,57)	

^a Rezultatele se bazează pe analiza SFE actualizată (pre-specificată) (date colectate până la 10 mai 2024) și pe rezultatele pRC din analiza finală (date colectate până la 10 noiembrie 2022).

^b Pe baza unei analize intermediare pre-specificate (date colectate până la 14 ianuarie 2022) privind pRC la n=402, rata pRC a fost semnificativă statistic (p=0,000036) comparativ cu un nivel al semnificației de 0,0082%.

^c Valoarea p bilaterală pentru pRC a fost calculată pe baza unui test stratificat CMH. Valoarea p bilaterală pentru SFE a fost calculată pe baza unui test log-rank stratificat. Factorii de stratificare au inclus statusul PD-L1 la momentul inițial și stadiul bolii. Limitele pentru declararea semnificației statistice pentru fiecare obiectiv al evaluării eficacității au fost determinate cu o funcție Lan-DeMets alpha care aproximează un algoritm O'Brien Fleming (SFE=0,9899%, pRC=0,0082%, bilateral).

Graficul Kaplan-Meier privind analiza SFE actualizată (date colectate până la 10 mai 2024)



Număr de pacienți la risc

IMFINZI + SoC	366	337	276	240	219	201	194	179	172	128	121	76	67	48	36	29	6	4	4	4	0	0	0
Placebo + SoC	374	338	261	225	201	176	172	151	142	93	83	57	53	36	32	25	8	3	2	2	0	0	0

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Durvalumabum este rambursat în 4 state membre ale Uniunii Europene: Germania, Luxemburg, Austria, Suedia și în Marea Britanie.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Durvalumabum** pentru indicația: " **în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de IMFINZI în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK**", întrunește punctajul pentru emiterea deciziei 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 C2, P3: Programul Național de Oncologie.

5. RECOMANDĂRI



Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *Durvalumabum* pentru indicația: „***în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de IMFINZI în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK***”.

Raport finalizat în data de : 29.07.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu