



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CEMIPIMAB

INDICAȚIE: *monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu exprimare a PD-L1 (în $\geq 50\%$ din celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au:*

- *NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimioradioterapie standard sau*
- *NSCLC metastazat*

Data depunerii dosarului

05.05.2022

Numărul dosarului

6584

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Cemiplimab
- 1.2. DC: Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: L01XC
- 1.4. Data eliberării APP: 28 iunie 2019
- 1.5.1. Deținătorul de APP: Regheneron Irland DAC-Irlanda
- 1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: Sanofi Romania SRL
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 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 pentru Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie x 1 flacon din sticlă prevăzută cu dop din cauciuc cu strat FluroTec și cu capac etanș cu capsă detașabilă x 7ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (350 mg cemiplimab) (30 de luni; după prima deschidere a se utiliza imediat)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 07.10.2022 pentru Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă:

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	23.796,39 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	23.796,39 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP pentru Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu exprimare a PD-L1 (în $\geq 50\%$ din	Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni în	Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.



celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au:

- NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimioradioterapie standard sau
- NSCLC metastazat.

perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

Alte informații din RCP :

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

2. PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Cemiplimab și DC Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu exprimare a PD-L1 (în $\geq 50\%$ din celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au: NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimioradioterapie standard sau NSCLC metastazat,, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, conform informațiilor furnizate în dosarul Libtayo.

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS - Haute Autorité de Santé

Beneficiul terapeutic aferent tehnologiei cu DCI Cemiplimab și DC Libtayo 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă indicată pentru categoria de pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9. a fost considerat **important**, în opinia Comisiei pentru Transparență, conform rapoartului publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale în data de 22.11.2021 .



3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

3.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Compania a retras dosarul de evaluare, în consecință NICE a suspendat evaluarea.

3.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC) nu a evaluat medicamentul cemiplimab (Libtayo®) pentru patologia acoperită de indicația menționată la punctul 1.9.

3.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Cemiplimab, având indicația menționată la punctul 1.9. Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Cemiplimab în data de 02.11.2021, iar rezoluția G-BA și justificarea rezoluției au fost publicate pe site-ul G-BA în data de 20.01.2022. După evaluarea IQWiG, G-BA ia decizia asupra beneficiului adițional al produsului.

Conform rezoluției G-BA și justificarea rezoluției nu au fost identificate date care să facă posibilă evaluarea beneficiului adițional al cemiplimab față de terapia comparatoare adecvată, astfel că **nu a putut fi dovedit un beneficiu adițional**. Cu toate acestea, G-BA a recomandat rambursarea cemiplimab în indicația propusă pentru evaluare.

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI RIVAROXABANUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a depus în dosar declarația pe proprie răspundere privind rambursarea tratamentului cu DCI Cemiplimab (Libtayo®) pentru indicația de la punctul 1.9., în 9 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Spania, Suedia

5. COSTURILE TERAPIEI

Conform definiției din Anexa 1 a Ordinului 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, art. 1 pct. c), comparatorul este medicamentul aferent unei DCI care se află în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat.

Medicamentul comparator propus de către solicitant pentru tehnologia Libtayo (DCI cemiplimabum), are DCI Pembrolizumab și DC Keytruda.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, medicamentul cu DCI Pembrolizumab este listat la poziția 120 în P3: Programul național de oncologie, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este adnotat cu simbolul „** ¹”, aferent terapiilor care 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 și se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 09.08.2022 protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18) DCI Pembrolizumab este următorul:

1. CANCERUL PULMONAR

1. Indicații

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

2. În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platina, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

3. În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.



Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- în monoterapie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată

- În asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platina (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non epidermoid metastatic, în absenta mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.

- Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 $\geq 50\%$, sunt eligibili, în egala măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsește date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității).

- Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia

- În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

- Vârsta peste 18 ani

- Indice al statusului de performanță ECOG 0 - 2

- Pacienții la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții

- sarcina și alăptare

- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

- În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonie care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după



o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza:

• Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.

• Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nabpaclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze și ritm de administrare)

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

• În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

- Insuficiență renală



Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

- Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

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

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- Considerații generale

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.



Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată, dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun cu toxicitate de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1 - 2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcție de gradul de severitate al



valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

- Endocrinopatii mediate imun

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi iar în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituție corespunzător. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obținerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 , administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituție hormonală corespunzător.

- Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.



- Reacții asociate administrării intravenoase

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acestuia și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice, ca premedicație. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3) cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN (...)

3. CARCINOAME UROTELIALE(...)

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)(...)

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI (...)

Având în vedere prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020 privind comparatorul, DETM consideră că medicamentul cu DCI Pembrolizumab îndeplinește criteriile legislative pentru a fi comparator în cazul tehnologiei Libtayo.

În acest context, amintim prevederile legislative privind efectuarea costului terapiei:

„Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a



comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici,,.

Conform Ordinului MS O.M.S. nr. 443/2022 actualizat prin Ordinului MS 2438/2022, **medicamentul DC Keytruda 25 mg/ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă** condiționat în cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg Pembrolizumab) are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **12.590,69 lei**.

Conform RCP Keytruda 25 mg/ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă precum și conform protocolului elaborat de către Comisia de specialitate a Ministerului Sănătății pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumab, este recomandată o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, adică 2 flacoane la interval de 3 săptămâni.

Costul terapiei cu DCI Pembrolizumab pentru 1 an de zile este **453.264,12 lei** (18 administrari x 2 flc x 12.590,67 lei).

Conform Ordinului MS O.M.S. nr. 443/2022 actualizat prin Ordinului MS 2438/2022 **medicamentul Libtayo 350 mg**, concentrat pentru soluție perfuzabilă condiționat în cutie cu 1 flacon din sticlă x 7 ml conc. pt. sol. perf. (350 mg Cemiplimab) are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **23.796,39 lei**.

Conform RCP Libtayo 350 concentrat pentru soluție perfuzabilă, doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (adică 1 flacon la interval de 3 săptămâni) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

Conform RCP, doza recomandată de cemiplimab este de 350 mg la interval de 3 săptămâni, adică 1 flacon la interval de 3 săptămâni.

*Costul terapiei cu DCI Cemiplimab pentru 1 an de zile este **428.335,02 lei** (18 administrari x 1 flc x 23.796,39 lei)*

Astfel, comparând cele două costuri rezultă că tratamentul cu Libtayo (cemiplimab) are un cost anual cu 5,49% mai mic comparativ cu costul anual al tratamentului cu pembrolizumab, rezultând un impact bugetar produs de noua tehnologie asupra bugetului anual alocat negativ.



6. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS		15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare		0
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP – nu au existat date care să facă posibilă evaluarea beneficiului; medicamentul este rambursat în Germania		0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie		
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8-13 state membre ale UE și Marea Britanie		20
4. Costurile terapiei		
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului		30
TOTAL PUNCTAJ		65 puncte

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Cemiplimab** indicat pentru „monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu exprimare a PD-L1 (în $\geq 50\%$ din celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimioradioterapie standard sau NSCLC metastazat.,, (condiționată (având în vedere că se află deja într-un contract cost-volum) a întrunit punctajul de includere condiționată 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.



8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Cemiplimab** pentru indicația: „*monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer NSCLC) cu exprimare a PD-L1 (în $\geq 50\%$ din celulele tumorale), fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, care au NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimioradioterapie standard sau NSCLC metastazat.*„

REFERINTE

1. Libtayo® Rezumatul Caracteristicilor Produsului, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1376.htm>, accesat noiembrie 2022
2. HAS (Haute Autorité de Santé) AVIS CT 19371/06 oct. 2021 pentru Libtayo, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19371_LIBTAYO_POUMON_PIC_EI_AvisDef_CT19371.pdf, accesat noiembrie 2022 ;
3. Decizia NICE de compensare pentru Libtayo <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10725>, accesat noiembrie 2022
4. Raportul IQWiG pentru Libtayo <https://www.iqwig.de/projekte/a21-98.html>, accesat noi. 2022;
5. Decizia de compensare emisa de GBA pentru Libtayo, din 20 January 2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/721/#english>, accesat noiembrie 2022 ;
6. Sanofi. Cemiplimab concentrate for solution for infusion (Libtayo®). Summary of product characteristics. European Medicines Agency www.ema.europa.eu. Last updated: 03/07/19;
7. The European Medicines Agency (EMA) European Public Assessment Report. Cemiplimab (Libtayo®). 26/04/2019, EMEA/H/C/004844/0000 www.ema.europa.eu;
8. 2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
9. 3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
10. 7. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista 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, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.
11. Keytruda Rezumatul Caracteristicilor Produsului, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157252/anx_157252_ro.pdf, accesat noiembrie 2022.

Raport finalizat la data de: 19.01.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu