



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CEMIMPLIMABUM

INDICAȚIE: ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCm sau CBCla), care prezintă progresie a bolii, sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)

Data depunerii dosarului

24.02.2023

Numărul dosarului

6081

PUNCTAJ: 64



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Cemiplimabum

1.2. DC: LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF06

1.4 Data eliberării APP: 28 iunie 2019

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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație nouă

1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	350 mg/7 ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. x 7 ml conc. pt. sol. perf. (350 mg cemiplimab)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. x 7 ml conc. pt. sol. perf. (350 mg cemiplimab)
Concentrație	350 mg/7 ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	23.796,39 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	23.796,39 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCm sau CBCla), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH).

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Doză recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute. Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.



Cardul de avertizare al pacientului

Toți medicii care prescriu LIBTAYO trebuie să fie familiarizați cu materialele educaționale și să informeze pacienții despre Cardul de avertizare al pacientului, explicându-le cum trebuie să procedeze dacă prezintă reacții adverse mediate imun, precum și reacții adverse asociate cu administrarea perfuziei. Medicul va înmâna fiecărui pacient Cardul de avertizare al pacientului.

Mod de administrare

LIBTAYO este destinat administrării intravenoase. Se administrează în perfuzie intravenoasă, cu durată de 30 de minute, prin intermediul unui set de perfuzie care conține un filtru steril, apirogen și cu nivel redus de fixare a proteinelor, în linie sau adăugat (cu dimensiunea porilor între 0,2 microni și 5 microni). Alte medicamente nu trebuie administrate concomitent pe aceeași linie de perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

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

Vârșnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Precizări DETM

În acord cu concluziile ședinței Comisiei pentru soluționarea contestațiilor, care a analizat contestația depusă de compania Sanofi România SRL la decizia ANMDMR nr.29/09.01.2023, ca urmare a finalizării raportului de evaluare inițiat din oficiu de către DETM la solicitarea CNAS nr.P7454/11.11.2022 pentru medicamentul cu DC LIBTAYO (DCI CEMIPILIMABUM), pentru indicația: „LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCm sau CBCla), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)”, compania a depus cererea de evaluare și documentația extinsă, conform Anexei nr.3 la OMS 861/2014 actualizat, în vederea reevaluării tehnologiei medicale, având în vedere elementul suplimentar depus de companie la dosar, respectiv *declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la țările în care se rambursează medicamentul pe indicația respectivă.*

<https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--PV%20Libtayo.pdf>



Carcinomul bazocelular (CBC) este cel mai frecvent dintre toate tipurile de cancer. Cu toate acestea, incidența sa nu este bine cunoscută, deoarece nu este raportată sistematic în registrele tumorale. Afectează de preferință pacienții adulți după vârsta de 50 de ani și afectează bărbații mai mult decât femeile.

Principalul factor de risc exogen este expunerea puternică și intermitentă la soare. Din acest motiv, sunt afectate mai ales zonele fotosensibile expuse, în special pielea feței. Managementul CBC este bine structurat de mai multe recomandări europene sau internaționale.

Majoritatea formelor limitate ca dimensiune se vindecă prin intervenție chirurgicală în mai mult de 97% din cazuri. Cel mai frecvent risc este recidiva. Într-un anumit număr de cazuri rare și datorate neglijenței pacientului sau îngrijirii necorespunzătoare, sau în cazul unor forme deosebit de agresive, CBC poate deveni local avansat (CBC local avansat, în aproximativ 0,5 până la 2% din cazuri), adică nu este eligibil pentru intervenții chirurgicale nevătămătoare (exenterație oculară, amputație a urechii sau a nasului, desfigurare majoră etc.) sau radioterapie. În cazuri și mai rare (0,003 până la 0,5%), poate metastaza (CBCm), în special la ganglionii limfatici, plămâni sau oase. Aceste situații, care rămân rare având în vedere frecvența foarte mare a CBC, sunt, de multe ori, sursa unor dureri intense, hemoragie sau desfigurare mai mult sau mai puțin marcată, perturbând considerabil viața socială.

Tratamentul de primă linie al acestor forme avansate se bazează pe utilizarea inhibitorilor căii de semnalizare Hedgehog, cum ar fi Vismodegib sau Sonidegib. Într-adevăr, majoritatea CBC-urilor exprimă mutații în această cale făcându-le accesibile acestui tip de terapie țintită. Vismodegib și Sonidegib, medicamente cu administrare orală, au atins rate de răspuns obiectiv ridicate. Pentru Vismodegib, ratele de răspuns obiectiv sunt de aproximativ 43% în CBCla și 30% în CBCm. Pentru Sonidegib, ratele de răspuns obiectiv sunt de 56% în CBC la și 8% în CBCm. Aceste tratamente cu inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (IHH) sunt frecvent asociate cu reacții adverse care pot limita utilizarea lor, în special la pacienții în vârstă: scădere în greutate, anorexie și ageuzie, vărsături, oboseală.

În cazul eșecului acestor tratamente sau al intoleranței care face imposibilă continuarea acestora, nu există un tratament adecvat. Chimioterapia este foarte inefficientă asupra acestui tip de tumoră și, de asemenea, slab tolerată la populația cea mai în vârstă. Prin urmare, există o nevoie nesatisfăcută pentru pacienții cu CBCla sau CBCm.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitate și statusul PD L1

Activitatea clinică a fost observată indiferent de statusul expresiei PD L1 la nivel tumoral.

CBC

Eficacitatea și siguranța cemiplimab la pacienții cu CBCla sau CBCm, care prezintă progresia bolii în timpul terapiei cu IHH, nu tolerează terapia IHH anterioară, sau prezintă doar BS (boală stabilă) după 9 luni de terapie cu IHH (cu excepția pauzelor de tratament) au fost evaluate în cadrul studiului 1620, un studiu clinic deschis, multicentric, nerandomizat. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună care au necesitat tratament sistemic cu



medicamente imunosupresoare într-un interval de 5 ani; transplant de organe solide în antecedente; tratament prealabil cu anticorpi anti-PD-1/PD-L1 sau cu un alt inhibitor al punctelor de control imunitar; infecție cu HIV, virusul hepatitei B sau hepatitei C; sau scor de performanță (PS) definit conform Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) ≥ 2 .

Pacienților li s-a administrat cemiplimab în doză de 350 mg intravenos (i.v.) o dată la 3 săptămâni timp de 5 cicluri de 9 săptămâni, urmate de 4 cicluri de 12 săptămâni, până la 93 de săptămâni de tratament. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile sau încheierea tratamentului planificat. Evaluările răspunsului tumoral au fost efectuate la interval de 9 săptămâni în timpul ciclurilor 1 până la 5 și la interval de 12 săptămâni în timpul ciclurilor 6 până la 9. Criteriile finale principale de evaluare a eficacității au fost RRO confirmat și DR, potrivit evaluării prin RCI. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus RRO și DR, în funcție de EMI, SPB, SG, RRC, conform evaluării RCI, și timpul până la răspuns. La pacienții cu CBCm fără leziuni țintă vizibile extern, RRO a fost determinat prin RECIST 1.1. La pacienții cu leziuni țintă vizibile macroscopic (CBCla și CBCm), RRO a fost determinată pe baza unui criteriu final compus, care a inclus evaluări integrate, efectuate de RCI, ale datelor radiologice (RECIST 1.1) și ale datelor obținute prin fotografie medicală digitală (criterii OMS).

Un total de 138 pacienți cu CBC avansat a fost inclus în analiza privind eficacitatea în cadrul studiului 1620, dintre care 84 pacienți erau diagnosticați cu CBCla, iar 54 pacienți cu CBCm. În grupul CBCla, vârsta mediană a fost de 70,0 ani (interval: 42 ani până la 89 ani): 31 de pacienți (37%) au avut vârsta < 65 de ani și 53 de pacienți (63%) au avut 65 de ani sau mai mult. Pacienții de sex masculin au fost în număr de 56 (67%), iar 57 (68%) de pacienți au fost caucazieni; PS ECOG a fost 0 (61%) și 1 (39%); la optzeci și trei la sută (83%) dintre pacienți se efectuase anterior cel puțin o intervenție chirurgicală oncologică și la 35% dintre pacienți se efectuaseră anterior peste 3 intervenții chirurgicale oncologice (mediană: 3,0 intervenții, interval: 1 până la 43); la 50% dintre pacienți li se efectuase anterior cel puțin o radioterapie (RT) oncologică (mediană: 1,0 RT, interval: 1 până la 6).

În grupul CBCm, vârsta mediană a fost de 63,5 ani (interval: 38 ani până la 90 ani): 27 pacienți (50%) au avut vârsta < 65 de ani și 27 pacienți (50%) au avut 65 de ani sau mai mult. Pacienții de sex masculin au fost în număr de 38 (70%), iar 47 (87%) de pacienți au fost caucazieni; PS ECOG a fost 0 (67%) și 1 (33%). La optzeci și cinci la sută (85%) dintre pacienți se efectuase anterior cel puțin o intervenție chirurgicală oncologică și la 28% dintre pacienți se efectuaseră anterior peste 3 intervenții chirurgicale oncologice (mediană: 2,0 intervenții, interval: 1 până la 8); la 59% dintre pacienți li se efectuase anterior cel puțin o radioterapie (RT) oncologică (mediană: 1,0 RT, interval: 1 până la 4).

Toți cei 138 pacienți au fost tratați anterior cu un IHH, iar 12% (16/138) dintre pacienți au fost tratați anterior atât cu vismodegib, cât și cu sonidegib (ca linii de tratament separate). Din cei 84 de pacienți cu CBCla, 71% (60/84)

dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza evoluției bolii, 38% (32/84) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza intoleranței și 2% (2/84) au întrerupt doar din cauza lipsei de răspuns.

Din cei 54 de pacienți cu CBCm, 76% (41/54) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza evoluției bolii, 33% (18/54) dintre pacienți au întrerupt terapia cu IHH din cauza intoleranței și 6% (3/54) au întrerupt doar din cauza lipsei de răspuns. Investigatorii ar putea selecta mai mult de un motiv pentru întreruperea terapiei anterioare cu IHH pentru un anumit pacient.

În Tabelul 1 sunt prezentate rezultatele privind eficacitatea.

Tabelul 1. Rezultatele privind eficacitatea în Studiul 1620 în carcinomul bazocelular local avansat și metastizat

Criterii finale de evaluare a eficacității	CBCIa	CBCm
	cemiplimab 350 mg la interval de 3 săptămâni	cemiplimab: 350 mg la interval de 3 săptămâni
	N = 84	N = 54
	RCI	RCI
Cel mai bun răspuns general (BRG)^{a,b,c}		
Rată de răspuns obiectiv (RRO: RRC+RP) (ÎI 95%)	27 (32,1%) (22,4, 43,2)	13 (24,1%) (13,5, 37,6)
Rată de răspuns complet (RC) ^d (ÎI 95%)	6 (7,1%) (2,7, 14,9)	1 (1,9%) (0,0, 9,9)
Rată de răspuns parțial (RP)	21 (25,0%)	12 (22,2%)
Rată de boală progresivă (BP)	9 (10,7%)	16 (29,6%)
Durata răspunsului (DR)	N=27 respondenți	N=13 respondenți
Valoare mediană ^e (luni) (ÎI 95%)	NA (15,5, NE)	16,7 (9,8, NE)
Interval (observat) (luni)	2,1 – 36+	4,8 – 25,8+
Pacienți care prezintă DR ≥ 6 luni, % ^e (ÎI 95%)	88,5% (68,4, 96,1)	100,0% (NA, NA)
Intervalul de timp până la apariția răspunsului la tratament (TPR)	N=27 respondenți	N=13 respondenți
Interval median (luni)	4,3	4,0
Interval	(2,1 - 21,4)	(2,0 - 10,5)

ÎI: interval de încredere; +: semnifică faptul că se afla în curs de desfășurare la ultima evaluare; RCI: Revizuire efectuată la nivel central, în mod independent; NA: valoarea nu a fost atinsă; NE: nu se poate evalua.

^a. Valorile mediane ale perioadelor de monitorizare a evoluției: CBCIa: 15,9 luni, CBCm: 8,4 luni; ^b. Include 2 pacienți CBCIa care au îndeplinit criteriile de includere doar pe baza „Nu este mai bine decât boala stabilă (BS) după 9 luni de terapie cu IHH”. Rezultatele BRG în funcție de RCI au fost BS pentru 1 pacient și NE pentru 1 pacient; ^c. Include 3 pacienți CBCm care au îndeplinit criteriile de includere doar pe baza „Nu este mai bine decât boala stabilă (BS) după 9 luni de terapie cu IHH”. Rezultatele BRG în funcție de RCI au fost RP pentru 1 pacient și BS pentru 2 pacienți; ^d. Pentru pacienții cu CBC local avansat din Studiul 1620 a fost necesară biopsia pentru a se confirma răspunsul complet; ^e. În funcție de estimarea Kaplan Meier.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 14 septembrie 2022 acordă un **beneficiu moderat** medicamentului cu DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9.

Având în vedere:

- datele din studiul necomparativ de fază II, bazate pe o rată globală de răspuns de aproximativ 24 până la 28% în funcție de cohorta evaluată, chiar dacă testul statistic este neconcludent raportat la valorile înregistrate,
- absența datelor comparative, în special pentru îngrijirea de susținere,

Comisia consideră că, în stadiul actual al dosarului, LIBTAYO (cemiplimab) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular local avansat sau metastatic (CBCla sau CBCm), la care boala a progresat, sau prezintă o intoleranță la un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (HHI).

Locul medicamentului în strategia terapeutică: LIBTAYO (cemiplimab) este un tratament de linia a doua, indicat la pacienții adulți cu carcinom bazocelular local avansat sau metastatic, care au progresat, sau care sunt intoleranți la inhibitorii căii de semnalizare Hedgehog (HHI).

NICE/SMC

Pe site-urile autorităților de reglementare britanice nu există publicat niciun raport de evaluare al medicamentului cu DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9.

IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA publicată la data de 22.02.2022:

Beneficiul suplimentar al medicamentului cu DC Libtayo în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru populația de pacienți: adulți cu carcinom bazocelular (CBC) local avansat sau metastatic, care au fost tratați anterior cu un inhibitor Hedgehog și care au înregistrat progresia bolii sau intoleranță la acesta în timpul tratamentului, este următorul:

Terapia de comparație adecvată: cea mai bună îngrijire suportivă.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al cemiplimabului comparativ cu terapia de comparație adecvată:

a) Adulți cu carcinom bazocelular local avansat (CBCla) care au fost tratați anterior cu un inhibitor Hedgehog și au înregistrat progresia bolii sau intoleranță la acesta în timpul tratamentului: indiciul unui **beneficiu suplimentar minor**.

b) Adulți cu carcinom bazocelular metastatic (CBCm) care au fost tratați anterior cu un inhibitor Hedgehog și au înregistrat progresia bolii sau intoleranță la acesta în timpul tratamentului: **beneficiul suplimentar nu este dovedit**.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC Libtayo este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 9 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Belgia, Luxemburg, Germania, Danemarca, Italia, Franța, Grecia și Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Ghidurile NCCN 2022 – CBC avansat sau recurent (9)

Ghidurile NCCN 2022 recomandă cemiplimab pentru pacienții cu CBCla sau CBCm ca terapie de linia a doua, respectiv pentru pacienții tratați anterior cu IHH, sau pentru pacienții care nu tolerează IHH (Fig.1).

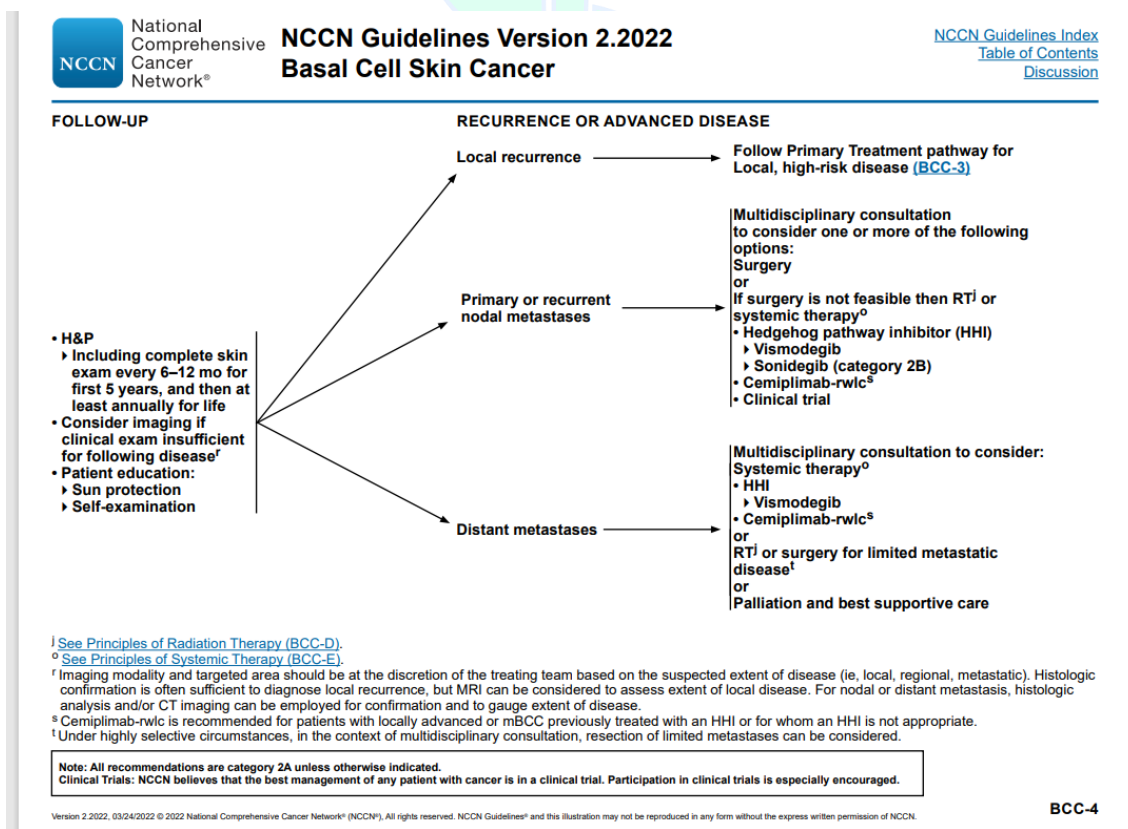


Fig.1. Ghidurile NCCN 2022 – CBC boala local avansată sau recurentă

Diagnosticul și tratamentul carcinomului bazocelular: Ghiduri interdisciplinare bazate pe consens european - 2019

Conform acestui ghid:

- Decizia dacă un CBC este rezecabil sau tratabil cu radioterapie și/sau terapie medicală ar trebui luată la nivelul unei echipe multidisciplinare specializată în astfel de tumori.
- Inhibitorii căii de semnalizare Hedgehog (Hh), vismodegib și sonidegib, inhibitori specifici a unei proteine oncogene numite Smoothed, aprobați atât de FDA , cât și de EMA, sunt indicați pentru tratamentul pacienților cu CBCla care nu sunt candidați pentru operație sau radioterapie, în timp ce vismodegib este aprobat și pentru CBCm.
- Chimioterapia ar putea fi luată în considerare pentru CBCla și CBCm ca tratament de linia a doua sau a treia la pacienții care nu răspund sau au progresat după inhibitorii HH, adesea în combinație cu radioterapie. Cu toate acestea, dacă studiile prezente în curs de desfășurare privind terapia cu inhibitorii punctului de control PD1-imun demonstrează o activitate semnificativă a acestora în CBC, chimioterapia ar putea rămâne ca o ultimă linie de tratament.
- Există câteva rapoarte referitoare la răspunsurile la terapia cu agenți antiPD-1, cum ar fi nivolumab sau pembrolizumab la pacienții naivi și refractari la tratament, cu CBCla și CBCm.

Având în vedere:

- definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):
*„c) **comparator** - un medicament 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 aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;”*

- faptul că inhibitorii căii de semnalizare Hedgehog (HH), vismodegib și sonidegib nu sunt rambursați în Listă, iar indicațiile terapeutice ale acestora, conform RCP (6,7), nu corespund definiției comparatorului,

putem afirma că, medicamentul cu DC LIBTAYO reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator în Listă, pentru indicația de la punctul 1.9.



Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease – Review Eur J Cancer 2014 (8)

Această revizuire oferă o descriere a epidemiologiei și a rezultatelor de supraviețuire pentru cazurile cu carcinom bazocelular metastatic (mBCC) pe baza rapoartelor publicate în perioada 1981-2011.

Dintre 100 de cazuri mBCC selectate pentru analiză, inclusiv un caz cu sindrom Gorlin, 50% au prezentat metastaze regionale (RM) și 50% metastaze la distanță (DM). Cazurile cu DM au avut o vârstă medie mai mică la diagnosticul mBCC (vârsta medie, 58,0 față de 66,3 ani pentru RM; $P=0,0013$). Dintre 93 (din 100) cazuri cu informații despre tratament pentru boala metastatică, mai multe cazuri de DM au primit chimioterapie (36,2% față de 6,5% pentru RM), dar mai multe cazuri de RM au fost operate (87,0% față de 40,4% pentru DM). Dintre toate cele 100 de cazuri, supraviețuirea mediană după diagnosticul mBCC a fost de 54 de luni (interval de încredere (IC) 95%, 24-72), cu o supraviețuire mai scurtă în DM (24 luni; IC 95%, 12-35), față de cazurile cu RM (87 de luni), 95% CI, 63-neevaluabil).

Timpul de supraviețuire pentru pacienții cu BCC avansat s-ar putea îmbunătăți cu tratamente mai noi.

Astfel, pentru terapia țintită numită Erivedge® (vismodegib), supraviețuirea globală mediană a fost de 2,8 ani. Rata de supraviețuire la un an a fost de 84,4%, iar rata de supraviețuire la 2 ani a fost de 68%. Odomzo® (sonidegib), o altă terapie țintită, are rezultate similare de supraviețuire. Studiile cu sonidegib arată că supraviețuirea la 2 ani este de 93% pentru persoanele cu CBC local avansat și de 69% pentru persoanele cu CBC metastatic.

CBC avansat este o afecțiune gravă ce poate pune viața în pericol pentru pacienții metastatici și care se manifestă ca tumori persistente invazive și desfigurante pentru pacienții cu CBC local avansat. În ciuda eficacității observată cu IHH vismodegib și sonidegib pentru terapia de primă linie pentru CBC avansat, limitările IHH sunt că aproximativ jumătate dintre pacienți nu experimentează răspunsuri obiective (pe evaluarea centrală), majoritatea răspunsurilor sunt parțiale și profilurile efectelor secundare ale acestor agenți pot crea dificultăți pentru terapia pe termen lung. Dintre > 1400 de pacienți cu CBC avansat (majoritatea pacienți cu CBC local avansat) tratați cu vismodegib în studiile STEVIE și MIKIE, aproximativ 8% (116 pacienți) au obținut un răspuns complet (RC) durabil. În plus față de rata scăzută de RC, până la 80% dintre pacienți au întrerupt temporar sau definitiv tratamentul din cauza TEAE de grad ≥ 3 . Lipsa eficacității/boală progresivă a fost un alt motiv frecvent pentru întreruperea tratamentului la pacienții cu CBC avansat tratați cu vismodegib și sonidegib.

Prin urmare, conform datelor disponibile din literatura de specialitate, singurul segment populațional cu o supraviețuire mediană de 24 de luni îl reprezintă populația de pacienți cu carcinom bazocelular metastatic (mBCC) ce prezintă metastaze la distanță, iar pentru acești pacienți singura alternativă terapeutică de linia a 2-a o reprezintă terapia cu cemiplimab.



4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Studiul pivot de fază 2 (NCT03132636) a investigat siguranța și eficacitatea cemiplimab la pacienții cu CBCm (grupul 1) sau CBCla (grupul 2), care au prezentat progresie a bolii la terapia cu IHH, au prezentat intoleranță la terapia anterioară cu IHH, sau nu au avut boală stabilă după 9 luni de tratament cu IHH. La analiza primară a coortei CBCla, populația studiată (N = 84) a avut următoarele caracteristici: vârsta medie de 70 de ani, 66,7% bărbați, 89,3% dintre pacienți au avut ca sediu tumoral primar zona capului și gâtului și 71,4% au avut progresie a bolii sub terapie cu IHH. Rata generală de răspuns, conform evaluării independente, a fost de 31%, incluzând 5 răspunsuri complete (RC) și 21 de răspunsuri parțiale (PR), cu aproximativ 85% dintre răspunsuri în curs de desfășurare la 12 luni. Mediana estimată a PFS a fost de 19,0 luni, iar OS mediană nu a fost atinsă. Deși doar 5 pacienți au avut un RC, rezultatele studiului au fost „semnificative din punct de vedere clinic”, având în vedere rata de răspuns și probabilitățile estimate de 12 luni ale PFS și OS de 56,5% și, respectiv, 92,3% (12).

Astfel, putem afirma că Cemiplimab este singura alternativă terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCm sau CBCla), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH), care crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform Orphanet, CBCla/CBCm nu este clasificat ca fiind o boală rară. În ultimii 30 de ani, ratele de incidență estimate ale CBC au crescut între 20% și 80%. Ratele de incidență pentru CBC cresc, de asemenea, odată cu vârsta, vârsta medie de diagnostic fiind de 68 de ani. Mortalitatea cauzată de CBC este mai puțin frecventă și apare în principal la pacienții imunocompromiși. CBC metastatic (1%) este mai probabil rezultatul unor tumori cu modele histopatologice agresive (morfeaform, metatipic, bazosquamos, infiltrant). CBC metastatic este extrem de neobișnuit, cu o incidență variind de la 0,0028 la 0,5 %. Dacă un CBC metastazează, deseori implică ganglionii limfatici regionali, sistemul osos, plămânii și tegumentul. Vârsta medie de deces este mai mare decât în cazul SCC (carcinomului cu celule scuamoase), iar estimarea ratei de mortalitate ajustată în funcție de vârstă este de 0,12 la 100 000. Riscul de mortalitate este legat de creșterea vârstei, sexul masculin (rata de apariție a CBC este de 2 ori mai mare comparativ cu sexul feminin) și fenotipul rasei albe (11,13).

Având în vedere incidența de 200 cazuri noi de cancer de piele non-melanom la o populație de 100.000 locuitori, conform statisticilor 2019 (14), dintre care 85,2% reprezintă CBC, se obține o incidență de aproximativ 170 cazuri noi CBC/100.000 locuitori. CBC metastatic reprezintă 0,0028 - 0,5 % din această valoare, respectiv 0,5 – 85 cazuri noi/100.000 locuitori. Raportat la populația totală a țării de 19.237.682 locuitori (conform Globocan 2020), maximum de 5 cazuri incidente dintr-o populație de 10.000 reprezintă 9619 de cazuri incidente (15).

Ca urmare, numărul de 0,5 - 85 cazuri noi CBCm reprezintă o incidență de aproximativ 0,00026 – 0,044 la 10.000, respectiv sub pragul maxim de 5.

În concluzie, CBCla/CBCm reprezintă o afecțiune cronic debilitantă, care pune în pericol viața pacienților, nu reprezintă o boală rară, însă care, conform statisticilor se încadrează în procentul ce definește o boală rară.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.2. 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 că aduce beneficiu adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu 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, cu restricții comparativ cu RCP	7
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 – 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	64

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune 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, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de introducere pe piață și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cemiplimabum și DC LIBTAYO 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația: „LIBTAYO este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCm sau CBCla), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)”.



Referințe bibliografice:

1. RCP LIBTAYO (*Libtayo, INN-cemiplimab (europa.eu)*)
2. https://eado.org/medias/Content/Files/2019_BCC_guidelines_EJC2019.pdf
3. AVIZ HAS (*LIBTAYO 350 mg (has-sante.fr)*)
4. DECIZIE G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
5. EPAR LIBTAYO (*LIBTAYO, INN -cemiplimab (europa.eu)*)
6. RCP ODOMZO (*Odomzo, INN-sonideqib (europa.eu)*)
7. RCP ERIVEDGE (*Erivedge, INN-vismodeqib (europa.eu)*)
8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412051/>
9. NCCN GUIDELINES 2022 (*nmsc.pdf (nccn.org)*)
10. <https://skincancer.net/basics/prognosis-survival-rates>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
12. <https://www.onclive.com/view/updates-and-advances-in-basal-cell-carcinoma>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495248/>
14. *The incidence and clinical analysis of non-melanoma skin cancer | Scientific Reports (nature.com)*
15. GLOBOCAN România 2020 (*642-romania-fact-sheets.pdf (iarc.fr)*)

Raport finalizat in data de: 02.03.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu