



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: NIVOLUMABUM**

***INDICAȚIE: în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți***

**Data depunerii dosarului**

**24.08.2022**

**Numărul dosarului**

**12320**

**PUNCTAJ: 65**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Nivolumabum  
1.2. DC: OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1.3 Cod ATC: L01FF01  
1.4 Data eliberării APP: 19 Iunie 2015  
1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă  
1.7. Forma farmaceutică: *soluție, mărimea ambalajului*

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>		
<b>Concentrație</b>	<b>10 mg/ml</b>		
<b>Calea de administrare</b>	<b>perfuzie intravenoasă</b>		
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 fl x 40 mg conc.</b>	<b>Cutie cu 1 fl x 100 mg conc.</b>	<b>Cutie cu 1 fl x 120 mg conc.</b>

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

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 fl x 40 mg conc.</b>	<b>Cutie cu 1 fl x 100 mg conc.</b>	<b>Cutie cu 1 fl x 120 mg conc.</b>
<b>Concentrație</b>	<b>perfuzie intravenoasă</b>		
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>1.886,44</b>	<b>5.477,77</b>	<b>6531,66</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>1.886,44</b>	<b>5.477,77</b>	<b>6531,66</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

### Doze și mod de administrare

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

### Testare PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat.



Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul se continuă până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

#### Mod de administrare

OPDIVO este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ . OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Doza totală de OPDIVO necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Când se administrează în asociere cu ipilimumab și/sau chimioterapie, OPDIVO trebuie administrat primul urmat de administrarea ipilimumab (dacă este cazul) și apoi de chimioterapie în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1 (RCP), dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.*

##### *Vârstnici*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani).*

##### *Insuficiență renală*

*Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.*

##### *Insuficiență hepatică*

*Pe baza rezultatelor de FC populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală  $> 1,5 \times$  până la  $3 \times$  limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală  $> 3 \times$  LSVN și orice valoare a AST).*



### **Mezoteliomul pleural malign (MPM)**

Mezoteliomul pleural malign (MPM) reprezintă un tip rar de cancer al membranei pleurei, local invaziv și foarte agresiv. Pacienții cu MPM au de obicei un prognostic foarte slab și mai puțin de 10% dintre pacienți trăiesc peste 5 ani.

Incidența globală a MPM a crescut constant în ultimul deceniu, în Europa înregistrându-se aproximativ 1,6 cazuri noi la 100.000 de locuitori, corespunzător la 8.000 de noi diagnostice anual. Pe baza unei supraviețuiri la 5 ani de 5%, prevalența completă este de 1,9 la 100.000 corespunzător la 10.000 de cazuri prevalente, îndeplinind astfel criteriile pentru o boală orfană. Există o mare variație între țări: incidența este de 1,25/100.000 de exemplu în Marea Britanie și 1,1/100.000 în Germania. MPM apare predominant la bărbați (raportul dintre bărbați și femei 5:1). Vârsta medie de diagnosticare este de 68 de ani.

Expunerea profesională la azbest este cel mai important factor de risc asociat cu MPM. Riscul de dezvoltare a MPM pe parcursul vieții în rândul acestei populații este considerat a fi de până la 10%. Perioada medie de latență a MPM după expunerea la azbest este de aproximativ 40 de ani (interval 15-67 de ani). Utilizarea continuă și nereglementată a azbestului în țările industrializate precum India, Brazilia, China și Rusia semnifică faptul că MPM va continua să reprezinte o preocupare importantă pentru sănătatea globală, chiar și după înregistrarea incidenței maxime. Expunerea non-profesională la azbest (de exemplu, în zonele cu sol bogat în azbest sau inhalarea altor siliciți fibroși) poate contribui, de asemenea, la un risc crescut de MPM. Alți factori potențiali sunt radiațiile și erionitul.

MPM este diagnosticat, de obicei, într-un stadiu avansat din cauza simptomelor tardive și nespecifice. Toracosopia sau biopsiile transparietale, atunci când toracosopia este contraindicată, sunt cele mai bune metode pentru a obține diagnosticul de MPM. Aceste proceduri oferă specimene patologice considerabile, necesare pentru diagnosticul fiabil al MPM prin examen imunohistochimic. Au fost studiați mai mulți markeri tumorali, pentru detectarea sau diagnosticarea precoce a MPM, dar niciunul nu pare a fi de încredere.

Trei subtipuri histologice majore de MPM sunt bine descrise: epitelioid (cel mai frecvent), sarcomatoid și de tip mixt (bifazic), cu cel mai slab prognostic dintre subtipurile non-epitelioid. Sexul este, de asemenea, un factor de prognostic cunoscut în MPM, femeile având de obicei un timp de supraviețuire mai lung decât bărbații.

Abordarea optimă a măsurării MPM necesită expertiza radiologilor pentru a identifica locurile de măsurare pe tomografie computerizată (CT), conform Criteriilor de evaluare a răspunsului modificate în tumorile solide (mRECIST). În ciuda acestor criterii, evaluarea MPM pe baza datelor imagistice este o provocare, având în vedere lipsa unor margini clar delimitate ale leziunilor, iar supraviețuirea fără progresie (PFS) și rata de răspuns obiectiv (ORR) nu sunt obiective de încredere.

Se recomandă toracosopia pentru a obține histologie adecvată, stadiul optim și pentru a permite evacuarea lichidului pleural. În timpul toracoscopiei, trebuie obținute biopsii multiple profunde din pleura normală și aparent anormală pentru a oferi probe suficiente și adecvate pentru diagnostic. Diagnosticul MPM ar trebui făcut pe microscopie cu lumină combinată cu imunohistochimie adecvată care să permită subtiparea conform histologiei. Atunci când toracosopia nu este fezabilă sau contraindicată, pot fi utilizate biopsii ghidate cu ultrasunete. Ar trebui solicitată utilizarea unui grup de experți independenți pentru a confirma diagnosticul, în special în studiile clinice sau în orice caz în care există îndoieli cu privire la diagnostic.

MPM este greu de tratat deoarece majoritatea pacienților (80-95%) prezintă o boală avansată. Există dovezi limitate pentru eficacitatea intervenției chirurgicale la pacienții cu MPM. Datorită locației complexe și relației cu alte organe, este practic imposibil să se obțină margini de rezecție libere. Intervenția chirurgicală este limitată la pacienții cu boală în stadiul I-III.

Majoritatea pacienților (80%) sunt diagnosticați în stadiul III/IV și nu sunt candidați pentru vindecare chirurgicală (datorită vârstei sau comorbidităților medicale). Terapia sistemică este o opțiune de tratament care vizează controlul bolii și prelungirea supraviețuirii, însă scorul slab de performanță și chimio- și radiosensibilitatea redusă a tumorii duc la un prognostic slab. MPM nu este sensibil la radioterapie. Radioterapia este utilizată ca intenție paliativă, de a oferi ameliorarea simptomelor. Fără terapie, progresia este foarte rapidă, cu un timp mediu de supraviețuire de 6 până la 9 luni. Supraviețuirea globală s-a îmbunătățit cu terapia cu cisplatină.

În ultimii 15 ani, la pacienții cu mezoteliom malign avansat sau recurent și apți pentru chimioterapie, standardul de îngrijire (SOC) de primă linie (1L) a fost o combinație de pemetrexed și cisplatină, care s-a dovedit a fi mai benefică decât monoterapia cu cisplatină. Cu acest SOC, pacienții cu MPM au o supraviețuire globală (SG) mediană de 12 luni și o rată de supraviețuire la 5 ani mai mică de 10%. Chimioterapia pemetrexed-cisplatină îmbunătățește, de asemenea, calitatea vieții și ameliorează unele simptome, cum ar fi dispneea. Deși pemetrexed plus cisplatină este SOC în 1L MPM nerezecabil, carboplatină este, de asemenea, recomandată împreună cu pemetrexed, în special la subiecții care nu pot tolera cisplatină. Pe baza datelor publicate la subiecții naivi cu chimioterapie cu MPM, eficacitatea clinică este similară între regimurile pe bază de carboplatină și cisplatină.

Recent, a fost investigată și imunoterapia în MPM de linie a doua. În UE, în prezent, niciun tratament cu imunoterapie nu este aprobat în tratamentul MPM recidivant. Mai mulți inhibitori ai punctelor de control (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, tremelimumab) au fost investigați ca monoterapie, în asociere sau în combinație cu chimioterapie în tratamentul MPM recidivant.

Tremelimumab este singurul anticorp monoclonal anti CTLA-4 care a fost investigat ca monoterapie în MPM recidivant. Tremelimumab nu a prelungit semnificativ supraviețuirea globală în comparație cu placebo la pacienții tratați anterior cu mezoteliom malign. Într-un studiu clinic randomizat, supraviețuirea globală mediană la populația



ITT a fost de 7,7 luni (IC 95% 6,8-8,9) în grupul tratat cu tremelimumab și de 7,3 luni (IC 95%: 5,9, 8,7) în grupul placebo (HR 0,92 [95% CI 0,76-1,12], p=0.41).

Diferiți agenți PD-L1 au fost investigați în MPM recidivant. Nivolumab a fost investigat ca monoterapie și în asociere cu ipilimumab. ORR raportat variază între 26-29%, cu un OS raportat de 11,8-17,3 luni. Atunci când este combinat cu ipilimumab, se observă rate de răspuns mai mari, variind de la 24-38%, cu un OS median de 15,9 luni.

### **Precizare DETM**

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Bristol-Myers Squibb, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică *„OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 la ordin, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”*

Solicitantul a prezentat la dosar autorizația de studii clinice nr. 30006/15.06.2017 emisă de ANMDMR, în baza căreia a fost autorizată desfășurarea pe teritoriul României a studiul clinic nr. EudraCT: 2016-001859-43, conform protocolului nr.CA 209-743, versiunea 01/25.01.2016, intitulat *„A Phase III, Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination with Ipilimumab versus Pemetrexed with Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma”*.

Studiul clinic s-a desfășurat în 4 centre pe teritoriul României, după cum urmează: SC Centrul de Oncologie „Sf. Nectarie” Craiova, Institutul Oncologic „Prof.Dr.Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, SC Focus Lab Plus SRL București, Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București.

### **Eficacitate și siguranță clinică**

*Studiul randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie (CA209743)*

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209743).

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu mezoteliom pleural malign confirmat histologic și netratat anterior, cu histologie epiteloidă sau non-epiteloidă, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și care nu efectuaseră radioterapie paliativă în ultimele 14 zile dinaintea primei administrări a medicamentului de studiu. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Pacienții cu mezoteliom primitiv al peritoneului, pericardului, testiculelor sau al tunicii vaginale, boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni



medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în studiu, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologie (subtipul histologic epitelioid comparativ cu subtipurile histologice sarcomatoide sau mixte) și sex (masculin comparativ cu feminin).

În total, 605 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu ipilimumab ( $n = 303$ ), sau chimioterapie ( $n = 302$ ). Pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab au primit nivolumab 3 mg/kg, administrat în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute la fiecare 2 săptămâni, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni, timp de până la 2 ani. Pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au primit până la 6 cicluri de chimioterapie (fiecare ciclu a fost de 21 zile). Chimioterapia a constat fie în cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> și pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, sau în carboplatină 5 ASC și pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia. Tratamentul a putut fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și investigatorul a considerat că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea monoterapiei cu nivolumab. Evaluările tumorilor au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament studiat în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului studiat.

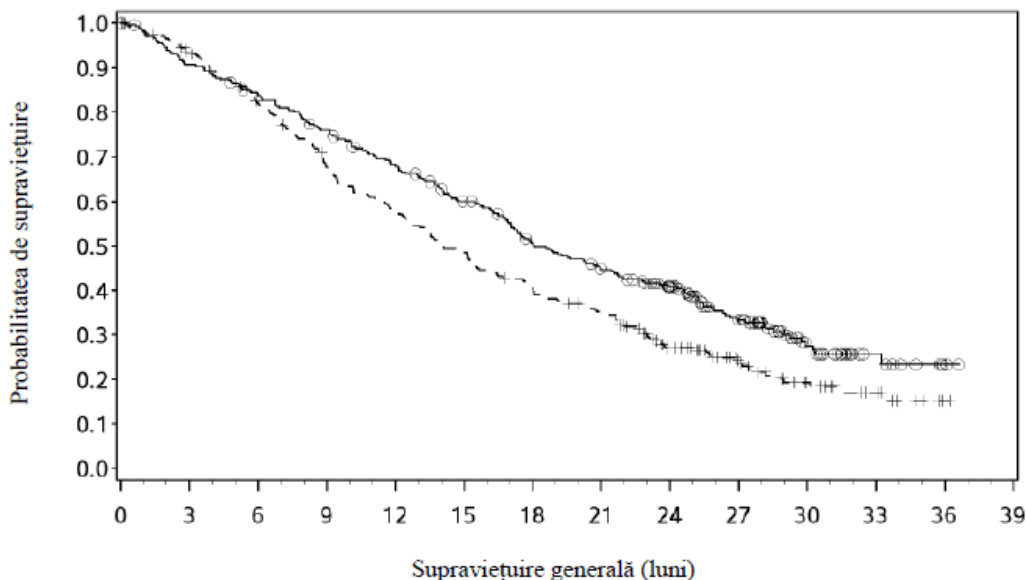
Caracteristicile inițiale ale studiului CA209743 au fost în general echilibrate între toate grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 69 ani (interval: 25-89), 72% având vârsta  $\geq 65$  ani și 26%  $\geq 75$  ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (85%) și de sex masculin (77%). **Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (40%) sau 1 (60%),** 80% dintre pacienți au avut PD-L1  $\geq 1\%$ , iar 20% au avut PD-L1  $< 1\%$ , **75% au avut histologie epitelioidă, iar 25% non-epitelioidă.**

Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru studiul CA209743 a fost SG. Parametri secundari cheie de evaluare a eficacității au fost PFS, RRO și durata răspunsului, conform evaluării de către *Blinded Independent Central Review* (BICR), utilizând criteriile RECIST modificate pentru mezoteliomul pleural. Analizele descriptive pentru acești parametri secundari sunt prezentate în Tabelul 1.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu chimioterapia, la analiza interimară predefinită, când au fost observate 419 evenimente (89% din numărul de evenimente planificate pentru analiza finală). Perioada minimă de monitorizare pentru SG a fost de 22 luni.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Figura 1 și Tabelul 1.

**Figura 1. Curbele Kaplan-Meier pentru SG (CA209743)**



Număr de subiecți la risc	Supraviețuire generală (luni)													
Nivolumab + ipilimumab	303	273	251	226	200	173	143	124	101	65	30	11	2	0
Chimioterapie	302	268	233	190	162	136	113	95	62	38	20	11	1	0

--○-- Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 200/303), valoare mediană și ÎI 95%: 18,07 (16,82, 21,45)  
 --+-- Chimioterapie (evenimente: 219/302), valoare mediană și ÎI 95%: 14,09 (12,45, 16,23)

Terapia sistemică ulterioară a fost administrată la 44,2% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 40,7% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie. Imunoterapia ulterioară (inclusiv anti-PD-1, anti-PD-L1 și anti-CTLA4) a fost administrată la 3,3% dintre pacienții din brațul cu terapie asociată și la 20,2% dintre pacienții din brațul cu chimioterapie.

Tabelul 2 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de histologie, în analizele de subgrup predefinite. Tabelul 3 sumarizează rezultatele privind eficacitatea ale SG, SFP și RRO în funcție de nivelul inițial al expresiei tumorale a PD-L1, în analizele de subgrup predefinite.

În total, 157 pacienți cu MPM cu vârsta  $\geq 75$  ani au fost înrolați în studiul CA209743 (78 pacienți în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și 79 pacienți în brațul cu chimioterapie). Un RR de 1,02 (ÎI 95%: 0,70, 1,48) în SG a fost observat pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu chimioterapia în cadrul acestui subgrup al studiului.



**Tabelul nr.1. Rezultatele privind eficacitatea (CA209743)**

	nivolumab + ipilimumab (n = 303)	chimioterapie (n = 302)
<b>Supraviețuirea generală</b>		
Evenimente	200 (66%)	219 (73%)
Riscul relativ (II 96,6%) <sup>a</sup>		0,74 (0,60, 0,91)
Valoarea p pe baza unui test log-rank stratificat <sup>b</sup>		0,002
Valoarea mediană (luni) <sup>c</sup> (II 95%)	18,1 (16,8, 21,5)	14,1 (12,5, 16,2)
Rata (II 95%) la 24 luni <sup>c</sup>	41% (35,1, 46,5)	27% (21,9, 32,4)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>		
Evenimente	218 (72%)	209 (69%)
Riscul relativ (II 95%) <sup>a</sup>		1,0 (0,82, 1,21)
Valoarea mediană (luni) <sup>c</sup> (II 95%)	6,8 (5,6, 7,4)	7,2 (6,9, 8,1)
<b>Rata generală de răspuns</b>		
(II 95%)	40% (34,1, 45,4)	43% (37,1, 48,5)
Răspuns complet (RC)	1,7%	0
Răspuns parțial (RP)	38%	43%
<b>Durata răspunsului</b>		
Valoarea mediană (luni) <sup>c</sup> (II 95%)	11,0 (8,1, 16,5)	6,7 (5,3, 7,1)

<sup>a</sup> Model stratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Valoarea p este comparată cu alfa 0,0345 alocat pentru această analiză interimară.

<sup>c</sup> Estimare Kaplan-Meier.

**Tabelul nr.2. Rezultatele privind eficacitatea în funcție de histologie (CA209743)**

	Epitelioidă (n = 471)		Non-epitelioidă (n = 134)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 236)	chimioterapie (n = 235)	nivolumab + ipilimumab (n = 67)	chimioterapie (n = 67)
<b>Supraviețuirea generală</b>				
Evenimente	157	164	43	55
Riscul relativ (II 95%) <sup>a</sup>		0,85 (0,68, 1,06)		0,46 (0,31, 0,70)
Valoarea mediană (luni) (II 95%)	18,73 (17,05, 21,72)	16,23 (14,09, 19,15)	16,89 (11,83, 25,20)	8,80 (7,62, 11,76)
Rata (II 95%) la 24 luni	41,2 (34,7, 47,6)	31,8 (25,7, 38,1)	39,5 (27,5, 51,2)	9,7 (3,8, 18,9)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>				
Riscul relativ (II 95%) <sup>a</sup>		1,14 (0,92, 1,41)		0,58 (0,38, 0,90)
Valoarea mediană (luni) (II 95%)	6,18 (5,49, 7,03)	7,66 (7,03, 8,31)	8,31 (3,84, 11,01)	5,59 (5,13, 7,16)
<b>Rata generală de răspuns</b>				
(II 95%) <sup>b</sup>	38,6% (32,3, 45,1)	47,2% (40,7, 53,8)	43,3% (31,2, 56,0)	26,9% (16,8, 39,1)
<b>Durata răspunsului</b>				
Valoarea mediană (luni) (II 95%) <sup>c</sup>	8,44 (7,16, 14,59)	6,83 (5,59, 7,13)	24,02 (8,31, N.A.)	4,21 (2,79, 7,03)

<sup>a</sup> Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson

<sup>c</sup> Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier

**Tabelul nr.3. Rezultatele privind eficacitatea în funcție de expresia tumorală a PD-L1**

	PD-L1 < 1% (n = 135)		PD-L1 ≥ 1% (n = 451)	
	nivolumab + ipilimumab (n = 57)	chimioterapie (n = 78)	nivolumab + ipilimumab (n = 232)	chimioterapie (n = 219)
<b>Supraviețuirea generală</b>				
Evenimente	40	58	150	157
Riscul relativ (II 95%) <sup>a</sup>		0,94 (0,62, 1,40)		0,69 (0,55, 0,87)
Valoarea mediană (luni)	17,3	16,5	18,0	13,3
(II 95%) <sup>b</sup>	(10,1, 24,3)	(13,4, 20,5)	(16,8, 21,5)	(11,6, 15,4)
Rata (II 95%) la 24 luni	38,7 (25,9, 51,3)	24,6 (15,5, 35,0)	40,8 (34,3, 47,2)	28,3 (22,1, 34,7)
<b>Supraviețuirea fără progresia bolii</b>				
Riscul relativ (II 95%) <sup>a</sup>		1,79 (1,21, 2,64)		0,81 (0,64, 1,01)
Valoarea mediană (luni)	4,1	8,3	7,0	7,1
(II 95%) <sup>b</sup>	(2,7, 5,6)	(7,0, 11,1)	(5,8, 8,5)	(6,2, 7,6)
<b>Rata generală de răspuns</b> (II 95%) <sup>c</sup>	21,1% (11,4, 33,9)	38,5% (27,7, 50,2)	43,5% (37,1, 50,2)	44,3% (37,6, 51,1)

<sup>a</sup> Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Valoarea mediană calculată utilizând metoda Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> Interval de încredere bazat pe metoda Clopper și Pearson.

Studiul a demonstrat superioritatea asocierii nivolumab + ipilimumab în comparație cu chimioterapia în monoterapie, în ceea ce privește supraviețuirea globală: supraviețuirea globală mediană de 18,1 luni [IC 95%: 16,8-21,5] pentru grupul nivolumab + ipilimumab versus 14,1 luni [IC 95%: 12,5-16,2] pentru grupul cu chimioterapie, adică o estimare punctuală a câștigului absolut de 4 luni, HR= 0,74 [IC 96,6%: 0,60-0,91], p=0,0020.

S-a observat o rată mai mare de reacții adverse grave și o rată mai mare de oprire a tratamentului din cauza reacțiilor adverse, la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste, comparativ cu toți pacienții care au primit nivolumab în asociere cu ipilimumab. Totuși, datorită naturii exploratorii a acestei analize de subgrup, nu pot fi formulate concluzii definitive.

### **Ghidurile ESMO 2021 de practică clinică: Mezoteliom pleural malign (MPM) - diagnostic, tratament și urmărire**

#### **Terapia sistemică de primă linie**

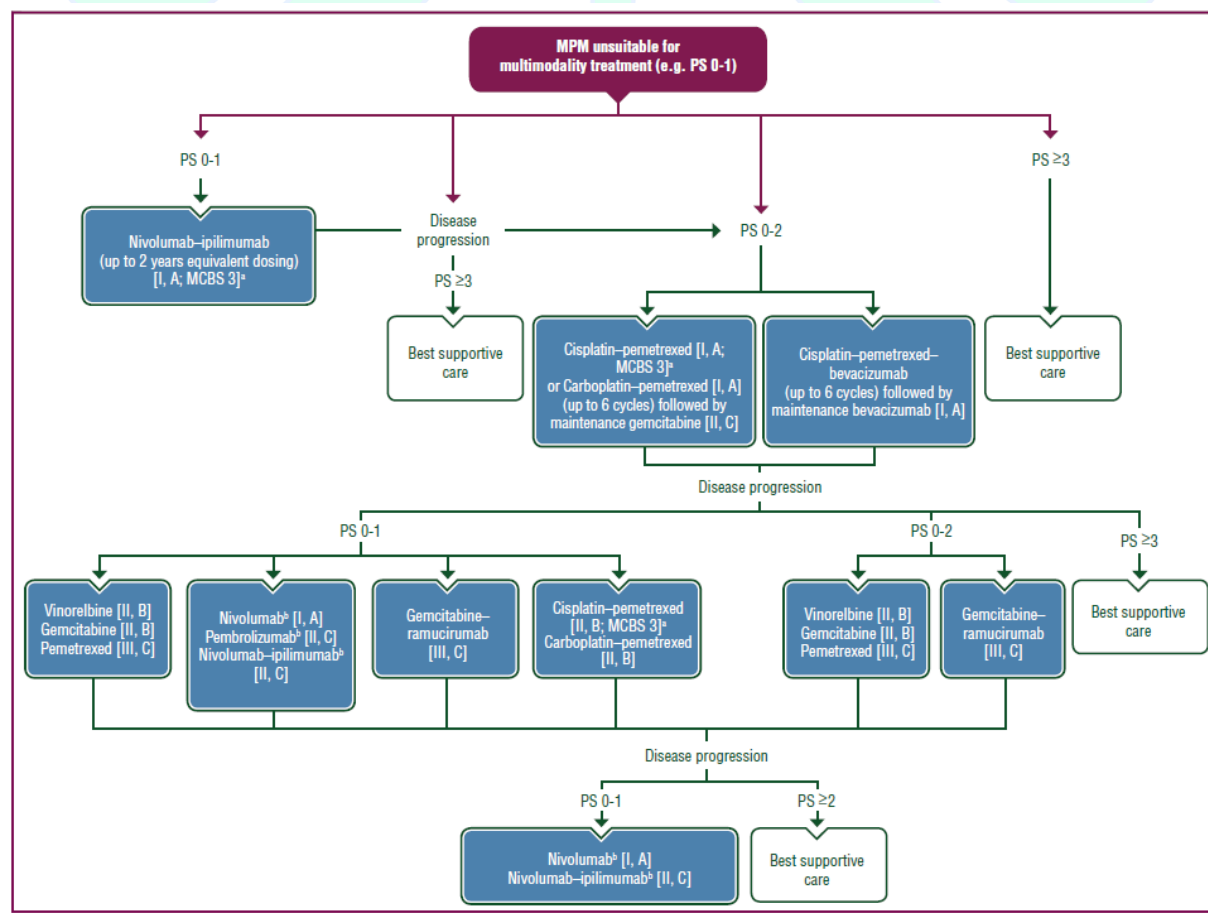
Pacienții care nu sunt eligibili pentru rezecție macroscopică completă (MCR), sunt candidați pentru o abordare non-chirurgicală cu terapie sistemică de primă linie.

Recomandări:

- Pemetrexed asociat cu cisplatină [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor:3] (sau alternativ carboplatină) și suplimente cu vitamine, se recomandă până la șase cicluri ca opțiune de primă linie de terapie sistemică [I, A];

- Asocierea bevacizumab cu compuși ai platinei - pemetrexed este recomandată ca opțiune de terapie sistemică de primă linie [I, A];
- Asocierea nivolumab + ipilimumab, administrată în doze echivalente pe o durată de până la 2 ani este recomandată ca opțiune de terapie de primă linie sistemică indiferent de histologiei sau starea PD-L1 pentru MPM nerezecabil [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 3];
- Gemcitabina, ca terapie de întreținere, nu este recomandată în mod obișnuit la pacienții cu MPM non-progresiv, însă poate prelungi PFS și poate fi luată în considerare atunci când beneficiile întârzierii progresiei bolii depășește inconveniente și toxicitatea tratamentului în curs [II, C];
- Pemetrexed, ca terapie de întreținere, nu este recomandat la pacienții cu MPM non-progresiv după prima linie de chimioterapie platinum - pemetrexed [II, E].

În figura 4 este prezentat Algoritm de tratament pentru pacienții inoperabili cu MPM.



**Figura 4. Algoritm de tratament pentru pacienții care nu corespund managementului multimodal al MPM (inoperabili)**

Mov: categorii generale sau stratificare; albastru: terapie anticancer sistemică; alb: alte aspecte ale managementului.

EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; FDA, Food and Drug Administration; ICI, inhibitor al punctului de control imun; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MPM, mezoteliom pleural malign; PS, statusul de performanță.

<sup>a</sup> ESMO-MCBS v1.1 a fost utilizată pentru a calcula scorurile pentru noile terapii/indicații aprobate de EMA sau FDA. Scorurile au fost calculate de Grupul de lucru ESMO-MCBS și validate de Comitetul de elaborare a ghidurilor ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

<sup>b</sup> Pentru pacienții care nu au fost expuși anterior la terapia ICI.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 17 noiembrie 2021 acordă un **beneficiu important** pentru terapia asociată nivolumab + ipilimumab, pentru indicația de la punctul 1.9.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității combinației nivolumab + ipilimumab față de chimioterapia în monoterapie (pemetrexed + săruri de platină) în ceea ce privește supraviețuirea globală, cu o estimare punctuală a unui câștig absolut de 4 luni, HR= 0,74 [IC96 ,6%: 0,60 - 0,91], considerat relevant din punct de vedere clinic într-un studiu de fază III, randomizat, deschis

și în pofida:

- unei întârzieri de peste 5 luni în observarea câștigului în supraviețuirea globală (încrucișarea curbelor de supraviețuire la 5 luni);
- dificultatea de a distinge partea atribuibilă (eficacitatea și toxicitatea) fiecărei imunoterapii (nivolumab/ipilimumab) și, prin urmare, interesul specific al combinației acestor două medicamente raportat la monoterapie (nivolumab sau ipilimumab) legat de studiul clinic CHECKMATE 743 ;
- profilul de toxicitate al nivolumab + ipilimumab, marcat de:
  - o apariția reacțiilor adverse imuno-relevante (menționate în RCP: apariția a fost mai frecventă când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu nivolumab în monoterapie) și reacții legate de perfuzie;
  - o necesitatea întreruperii definitive a tratamentului pentru 29,3% dintre pacienții din grupul nivolumab + ipilimumab față de 20,4% din grupul cu chimioterapie;

Comitetul pentru Transparență consideră că combinația OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu chimioterapia pe bază de pemetrexed și săruri de platină în tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu mezoteliom pleural malign nerezecabil.

Locul în strategia terapeutică

Asocierea OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) reprezintă un tratament de primă linie pentru mezoteliomul pleural (MPM) malign nerezecabil. Și-a demonstrat superioritatea în ceea ce privește supraviețuirea

globală în comparație cu asocierea cisplatină-pemetrexed. Cu toate acestea, nu există date de comparație cu asocierea bevacizumab (off-label) + cisplatină-pemetrexed, care a demonstrat o creștere a supraviețuirii globale față de asocierea cisplatină-pemetrexed în MPM ca tratament de primă linie.

Având în vedere riscul inițial crescut de deces și progresie a bolii (primele 5 luni pentru deces și primele 8 luni pentru progresia tumorii) la pacienții care au primit combinația nivolumab/ipilimumab, comparativ cu cei care au primit chimioterapie, Comisia recomandă utilizarea cu prudență a imunoterapiei duale la pacienții cu risc crescut de progresie precoce/deces. Comisia consideră că decizia terapeutică referitoare la acești pacienți trebuie luată în urma unei propuneri documentate rezultată ca urmare a unei ședințe de consultare multidisciplinară.

### NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 17 august 2022 face următoarele recomandări, **cu restricții** față de RCP: asocierea nivolumab + ipilimumab este recomandată ca o opțiune pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign nerezecabil netratat la adulți, numai dacă:

- au un statut de performanță Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 sau 1;
- compania îl asigură conform aranjamentului comercial.

Această recomandare nu are scopul de a afecta tratamentul cu nivolumab + ipilimumab care a fost inițiat în cadrul NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Persoanele al căror tratament a fost inițiat în afara acestei recomandări pot continua tratamentul, fără modificarea aranjamentelor de finanțare în vigoare în ceea ce-i privește înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este necesară oprirea tratamentului.

Comitetul face aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Îngrijirea standard pentru mezoteliomul pleural malign nerezecabil netratat o reprezintă chimioterapia. Dovezile din studiile clinice au fost obținute la pacienții cu o stare de performanță ECOG de 0 sau 1. Aceasta sugerează probabilitatea ca nivolumab + ipilimumab să prelungească durata de viață a pacienților comparativ cu chimioterapia.
- Estimările cost-eficacității pentru terapia nivolumab + ipilimumab se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Ca urmare, recomandăm terapia asociată nivolumab + ipilimumab pentru mezoteliom pleural malign netratat nerezecabil.

### SMC

Conform avizului SMC nr. 2385/14.01.2022, nivolumab este acceptat pentru a fi utilizat în cadrul NHSScotland, în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu mezoteliom pleural malign nerezecabil (MPM).

Într-un studiu de fază 3 efectuat cu pacienți cu MPM nerezecabil, netratați anterior, supraviețuirea globală a fost semnificativ mai lungă în grupul tratat cu nivolumab + ipilimumab, comparativ cu chimioterapia standard.

Acest aviz se aplică numai în contextul acordurilor aprobate ale NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) care ia în considerare rezultatele de rentabilitate care au stat la baza deciziei sau PAS/prețurile de listă echivalente sau mai mici.

### **IQWIG/G-BA**

Concluziile raportului de evaluare IQWIG finalizat la data de 29.09.2021, referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar al nivolumab + ipilimumab comparativ cu terapie de comparație adecvată, pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil la adulți sunt prezentate în tabelul nr. 4 de mai jos.

**Tabel nr. 4. Nivolumab+ipilimumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar**

<b>Indicație</b>	<b>Terapia de comparație adecvată<sup>a</sup></b>	<b>Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar</b>
<i>Tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil la adulți</i>	<i>Terapia conform prescripției medicale<sup>b</sup></i>	<i>Pacienți cu histologie tumorală epiteloidă<sup>c</sup>: beneficiul suplimentar nu este dovedit. Pacienți cu histologie tumorală non-epiteloidă<sup>c</sup>: indiciul unui beneficiu suplimentar semnificativ</i>

<sup>a</sup> Este prezentată terapia comparativă adecvată specificată de G-BA.  
<sup>b</sup> Ghidurile recomandă utilizarea pemetrexed + cisplatin, pemetrexed + carboplatin sau bevacizumab + cisplatin + pemetrexed. Substanțele active bevacizumab și carboplatin nu sunt aprobate pentru prezenta indicație. Există o discrepanță între medicamentele aprobate pentru indicație și medicamentele recomandate în ghid. În cadrul unui studiu clinic, terapiile combinate pemetrexed + cisplatin, pemetrexed + carboplatin și bevacizumab + cisplatin + pemetrexed sunt considerate comparatori adecvați.  
<sup>c</sup> pentru care pemetrexed + cisplatin sau pemetrexed + carboplatin reprezintă terapia adecvată conform recomandărilor medicale  
<sup>d</sup> Cu excepția unui pacient, doar pacienții cu status ECOG de 0 sau 1 au fost incluși în studiul CA209-743. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu un status ECOG ≥ 2.

Decizia G-BA adoptată la data de 16 decembrie 2021 referitoare la beneficiul suplimentar al terapiei nivolumab + ipilimumab pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil la adulți, este următoarea:

a) Adulți cu mezoteliom pleural malign nerezecabil și histologie tumorală epiteloidă; terapie de primă linie  
 Terapia de comparație adecvată: terapia prescrisă de medic.

Amplora și probabilitatea beneficiului suplimentar al nivolumab în asociere cu ipilimumab față de terapia de comparație adecvată: **beneficiul suplimentar nu este dovedit.**

b) Adulți cu mezoteliom pleural malign nerezecabil și histologie tumorală non-epiteloidă; terapie de primă linie  
 Terapia de comparație adecvată: terapia prescrisă de medic.





Amplizarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al nivolumab în asociere cu ipilimumab față de terapia de comparație adecvată: indiciul unui **beneficiu suplimentar semnificativ**.

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

Bristol-Myers Squibb a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Nivolumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **8** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Olanda și Suedia.

### **4. COSTURILE TERAPIEI**

Comparatorul propus de solicitant pentru calculul costurilor terapiei este reprezentat de asocierile de medicamente Pemetrexed + Cisplatin sau Pemetrexed + Carboplatin.

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, indicația rambursată a DCI Pemetrexedum pentru tratamentul mezoteliomului pleural malign, este următoarea:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 206, cod (L047C): DCI PEMETREXEDUM**

#### **A. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN**

**I. Definiția afecțiunii:** Mezoteliom pleural malign

**PEMETREXED în asociere cu săruri de platină (cisplatin/carboplatin) este indicat în tratamentul pacienților cu mezoteliom pleural malign nerezecabil, metastatic sau recidivat la care nu s-a administrat anterior chimioterapie.**

#### **IV. Tratament și mod de administrare**

*Schema terapeutică recomandată: pemetrexed (500 mg/mp, repetat la 21 de zile) asociat cu sare de platină (cisplatin/carboplatin), tratament de primă linie, care se va continua până la progresia bolii/pierderea beneficiului clinic, chiar și numai cu un singur medicament (pemetrexed), dacă se va instala toxicitate semnificativă la sărurile de platină (nefrotoxicitate, reacții alergice la administrare etc.) care va impune întreruperea sărurilor de platină.*

*Pentru a scădea toxicitatea, pacienților tratați cu pemetrexed trebuie să li se administreze și suplimentare cu vitamine (acid folic și, respectiv, vitamina B12). Pacienții trebuie să primească zilnic, pe cale orală, acid folic sau un produs cu multivitamine care să conțină acid folic (350 - 1000 micrograme). În cele șapte zile anterioare primei doze de pemetrexed trebuie administrate cel puțin cinci doze de acid folic, iar administrarea trebuie să continue pe întregul parcurs al terapiei și timp de 21 zile după ultima doză de pemetrexed. Trebuie, de asemenea, să se administreze o doză intramusculară de vitamină B12 (1000 micrograme) în săptămâna anterioară primei doze de pemetrexed și o dată la fiecare trei cicluri după aceasta. Următoarele doze de vitamină B12 se pot administra în aceeași zi cu pemetrexed.*

.....”.



Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c), definiția comparatorului este astfel:

*"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 **aceeași 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;*

Având în vedere:

- indicația rambursată a comparatorului propus;
- recomandările ghidurilor ESMO pentru terapia sistemică de primă linie a mezoteliomului pleural malign nerezecabil;
- definiția comparatorului prezentată anterior,

DETM este de acord cu validarea comparatorului propus de solicitant.

Conform Metodologiei de evaluare la OMS 861/2014 actualizat, Cap.I, Etapa A, pct.23:

**1. 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 aceluiași 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.”**

Astfel, în cazul comparatorului, genericele rambursate cu cele mai mici prețuri aprobate în CANAMED pentru asocierea medicamentelor cu DCI Pemetrexedum + DCI Cisplatinum sunt medicamentele cu DC Pemetrexed SUN 1000 mg (fl.x 50 ml) + DC Cisplatină Accord 1 mg/ml (fl.x 50 ml).

Medicamentele și ambalajele corespunzătoare utilizate în calculul costurilor terapiei sunt prezentate în tabelul 5 de mai jos.

**Tabelul nr.5. Medicamentele și ambalajele corespunzătoare utilizate în calculul costurilor terapiei**

<i>DCI</i>	<i>DC</i>	<i>Ambalaj</i>	<i>PAM/amb (lei)</i>
<i>Nivolumabum</i>	<i>Opdivo 10 mg/ml conc.sol.perf.</i>	<i>Cutie x 1fl x 12ml</i>	<i>6531,66</i>
<i>Ipilimumabum</i>	<i>Yervoy 5 mg/ml conc.sol.perf.</i>	<i>Cutie x 1fl x 10ml</i>	<i>13985,79</i>
<i>Pemetrexedum</i>	<i>Pemetrexed SUN 1000 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.</i>	<i>Cutie x 1fl x 50 ml</i>	<i>1553,81</i>
<i>Cisplatinum</i>	<i>Cisplatină Accord 1 mg/ml conc.pt.sol.perf.</i>	<i>Cutie x 1fl x 50 ml</i>	<i>47,48</i>

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA

**Tabel nr.6. Calculul costurilor terapiei**

<i>DCI</i>	<i>DC</i>	<i>Cost terapie/ 5 ani (lei)</i>	<i>Costuri față de comparator (%)</i>
<b><i>Nivolumabum + Ipilimumabum</i></b>	<b><i>Opdivo + Yervoy</i></b>	<b><i>1.161.341,16</i></b>	<b><i>+ 687</i></b>
<b><i>Pemetrexedum + Cisplatinum</i></b>	<b><i>Pemetrexed SUN + Cisplatină Accord</i></b>	<b><i>147.573,75</i></b>	<b><i>-</i></b>

Calculul costurilor terapiei cu asocierea Opdivo+Yervoy

Luând în considerare faptul că RCP-urile limitează durata administrării asocierii Opdivo+Yervoy la o perioadă de 2 ani, calculul costurilor terapiei se va limita la această perioadă de administrare.

Conform RCP Opdivo sau Yervoy, luând în considerare un adult cu o greutate standard, G = 70 kg:

360 mg nivolumab adm la fiecare 3 săpt., max.24 luni: 3fl x 35 adm x 6531,66 lei = 685.824,3 lei

1 mg/kg ipilimumab adm la fiecare 6 săptămâni, max.24 luni: 2fl x 17 adm x 13985,79 lei = 475.516,86 lei

Total costuri/2 ani: 1.161.341,16 lei

#### Calculul costurilor terapiei cu asocierea Pemetrexed SUN + Cisplatină Accord

Conform RCP Pemetrexed SUN și Cisplatină Accord, luând în considerare un adult cu o greutate standard G = 70 kg, o înălțime de 175 cm, cu o suprafață corporală (SC) corespunzătoare de 1,848 m<sup>2</sup>:

Doza recomandată de pemetrexed este 500 mg/m<sup>2</sup> de SC, adm. în prima zi a fiecărui ciclu de tratament de 21 zile (pentru 5 ani): 1 fl x 87 cicluri x 1553,81 = 135.181,47 lei

Doza recomandată de cisplatină este de 75 mg/m<sup>2</sup> SC adm. în prima zi a fiecărui ciclu de tratament de 21 zile (pentru 5 ani): 3 fl x 87 cicluri x 47,48 lei = 12.392,28 lei

Total costuri/5 ani: 147.573,75 lei

**Observație:** calculul costurilor terapiei a fost luat în considerare pe o perioadă de 5 ani, conform precizărilor anterioare, însă facem mențiunea că în cadrul studiului clinic CA209743 au fost administrate **6 cicluri de chimioterapie (conform recomandărilor ghidurilor ESMO).**

Din calculul costului terapiei se observă că asocierea Opdivo + Yervoy generează **mai mult de 3% costuri** față de comparator, respectiv un impact bugetar pozitiv.

## 5. PUNCTAJUL OBTINUT

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
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
<b>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</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20

<b>3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:</b> <i>(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	<b>45*</b>
<b>4. Costurile terapiei</b>	
<b>DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>

\*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Nivolumabum și DC Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți*”, întrunește 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, **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 Nivolumabum și DC Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică: „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți*”.



**Referințe bibliografice:**

1. RCP OPDIVO ([Opdivo, INN-nivolumab \(europa.eu\)](#))
2. RCP YERVOY ([Yervoy, INN-ipilimumab \(europa.eu\)](#))
3. AVIZ HAS ([1 \(has-sante.fr\)](#))
4. NICE GUIDANCE ([Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable malignant pleural mesothelioma \(nice.org.uk\)](#))
5. SMC ADVICE ([nivolumab-opdivo-final-jan-2022-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. RAPORT IQWIG ([A21-89 - Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(iqwiq.de\)](#))
7. DECIZIE G-BA ([Beschluss \(g-ba.de\)](#))
8. EPAR OPDIVO+YERVOY ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-emea/h/c/ws1881-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-emea/h/c/ws1881-epar-assessment-report-variation_en.pdf))
9. ESMO GUIDELINES (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2904820-1>)
10. RCP CISPLATINĂ ACCORD ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_8982\\_19.05.16.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_8982_19.05.16.pdf))
11. RCP PEMETREXED SUN 1000 mg ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_13692\\_29.01.21.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_13692_29.01.21.pdf))

Raport finalizat in data de: 07.03.2023

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**