



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți

Data depunerii dosarului

25.08.2022

Numărul dosarului

12377

PUNCTAJ: 72/65



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*

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

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

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

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, 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 nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrate intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 1. **În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni.**

Tabel nr.1. Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru CRC dMMR sau MSI-H

Medicament	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute
Ipilimumab	1 mg/kg, pe durata a 30 minute	-

Durata tratamentului

Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sau cu alți agenți terapeutici, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație).

În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni.

S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu alți agenți terapeutici. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmâneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării OPDIVO.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a OPDIVO în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.



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 μm. 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 (≥ 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 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN și orice valoare a AST).

Cancerul colorectal – prezentare, diagnostic, prognostic și tratament

Cancerul colorectal (CRC) reprezintă una dintre principalele cauze de deces cauzate de cancer la nivel mondial, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 14% la pacienții cu boală metastatică. La nivel mondial, CRC este a treia cea mai frecventă formă de cancer, cu 1,8 milioane de cazuri noi diagnosticate la nivel mondial în 2018, constituind 10,2% din totalul cancerelor noi. Dintre toate cazurile noi de CRC, 27% au fost diagnosticate în Europa.

Există o incidență mai mare la bărbați față de femei cu un raport de 1,4:1. În fiecare an, există aproximativ 880.792 de decese din cauza CRC la nivel mondial, ceea ce reprezintă 9,2% din toate decesele cauzate de cancer,

cea ce face CRC a doua cauză de deces prin cancer. Riscul de a dezvolta CRC este influențat atât de factori de mediu, cât și de factori genetici.

Cancerul colorectal este o boală eterogenă, care include diferite statusuri ale mutațiilor (de exemplu, RAS, BRAF), cu subtipuri moleculare împărțite în categorii prin consens (CMS) (CMS 1, 2, 3 și 4) și starea MS/MMR (dMMR sau MSI-H vs. stabilitate microsatelitară [MSS]/MMR instabilitate microsatelitară cu frecvență redusă [pMMR]). Au fost descrise 4 subtipuri moleculare pentru a caracteriza mutațiile genetice și moleculare la pacienții cu CRC. Conform CMS, pacienții CRC pot fi clasificați în patru subtipuri moleculare de CRC prin analiza transcripțiilor genetice. CMS1 are instabilitate microsatelitară și mutații în căile CIMP și BRAF. CMS2, care se distinge prin mutații în căi specifice legate de metabolismul celular, are, de asemenea, un prognostic mai bun. CMS3 are o mutație KRAS ca semn distinctiv. CMS4 prezintă mutații în căile de fibrogeneză și tranziție mezenchimato-epitelială, asociate cu un prognostic mai slab (10).

Eterogenitatea moleculară complexă a acestei boli nu este complet înțeleasă. Dovezile emergente indică instabilitatea microsateliților cu deficit de reparare a nepotrivirii (MSI-H/dMMR) ca o populație distinctă definită de biomarker, cu o nevoie nesatisfăcută de terapie eficientă în comparație cu populația mCRC cu instabilitate microsatelitară cu frecvență redusă.

În cazul pacienților cu CRC metastatic (mCRC), tumorile cu deficit de reparare a nepotrivirii (dMMR) ADN-ului sau instabilitate ridicată a microsateliților (MSI-H) reprezintă aproximativ 5%. Pacienții cu mCRC asemănător sindromului Lynch sunt asociați cu o vârstă mai fragedă, o frecvență mai mare a metastazelor hepatice, rezecția mai frecventă a bolii metastatice, deci un prognostic mai favorabil comparativ cu cei cu dMMR sporadic sau MSI-H mCRC. În cazul ambelor grupuri de pacienți, modificările genelor MMR ale ADN duc la acumularea de erori în timpul replicării ADN-ului, în special în secvențele repetitive cunoscute sub numele de microsateliți, determinând un nivel ridicat de MSI. Astfel, MSI este amprenta moleculară a unei reparații deficitare a nepotrivirii ADN.

Pacienții cu CRC MSI-H în stadiul incipient par să aibă un prognostic mai bun decât pacienții cu CRC MMR non-MSI-H/MSI cu frecvență redusă, cu toate acestea, pacienții cu CRC MSI-H metastatic au fost raportați că au o OS mai redusă și aparent beneficiază mai puțin de chimioterapia convențională.

O analiză combinată a 4 studii de fază 3 în tratamentul de primă linie al mCRC (CAIRO, CAIRO2, COIN și FOCUS) a arătat că PFS și OS sunt semnificativ mai reduse pentru pacienții cu MSI-H/dMMR față de pacienții cu stabilitate microsatelitară (MSS)(raport de risc [HR], 1,33; 95% CI: 1,12, 1,57 și HR 1,35; 95% CI: 1,13, respectiv 1,61, p= 0,001 pentru ambele). Prognosticul nefavorabil poate fi parțial conferit de rata mare de mutații BRAF asociate cu CRC MSI-H/dMMR sporadic, deoarece aproximativ 30% dintre pacienții cu CRC MSI-H/dMMR poartă mutații BRAF V600E.

Aproximativ 15% dintre toți pacienții cu CRC (inclusiv boala locală și metastatică) prezintă un nivel ridicat de MSI-H datorită, fie unei mutații germinale a uneia dintre genele responsabile pentru repararea nepotrivirii ADN

(sindrom Lynch, 3%), fie inactivării somatice a aceleiași căi, cel mai frecvent prin hipermetilarea genei MLH1 (MSI-H sporadic, 12 %). Dintre pacienții cu mCRC, tumora dMMR sau MSI-H reprezintă doar aproximativ 5%.

Ghidurile de consens ale Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) pentru managementul mCRC recomandă testarea pentru dMMR sau MSI-H și indică faptul că „testarea MSI tumorală are o valoare predictivă puternică pentru utilizarea inhibitorilor punctelor de control imun în tratamentul pacienților cu mCRC (II, B)”.

Imunohistochimia (IHC) pentru MMR și analiza ADN pentru MSI sunt teste diferite care măsoară același efect biologic. Există metode bine stabilite pentru a detecta dMMR sau MSI-H care sunt utilizate în multe țări ca standard de îngrijire. În plus față de utilitatea sa în stadiul incipient al CRC II/III (adică, un prognostic general mai bun; potențiala lipsă a beneficiului în cazul administrării fluoropirimidinelor ca terapie adjuvantă), valoarea predictivă a statutului dMMR sau MSI-H pentru tratamentul anticancer devine din ce în ce mai recunoscută în stadiul metastatic al patologiei.

În ciuda numeroaselor opțiuni de tratament pentru cancerul colorectal metastatic (mCRC), beneficiile acestor terapii după terapia de primă linie, sunt modeste și nu sunt durabile, evidențiind astfel necesitatea unor terapii mai eficiente.

Deși adăugarea terapiei țintite la chimioterapia convențională, inclusiv a anticorpilor anti-EGFR și anti-VEGFR, a îmbunătățit semnificativ SG la pacienții cu mCRC (22 până la 29 de luni), acești pacienți experimentează progresia bolii datorită rezistenței intrinseci și dobândite la astfel de terapii. În plus, biomarkerii predictivi limitați pot fi utilizați pentru a selecta subseturi de pacienți care pot răspunde la terapia țintită, cu excepția stării mutației RAS și, mai recent, a stării mutației BRAF.

Pacienții cu dMMR sau MSI-H mCRC experimentează PFS relativ scurtă cu chimioterapie de primă linie, cu sau fără terapie țintită (mediana PFS și OS în cazul chimioterapie de primă linie au fost de 6,0 și, respectiv, 26,3 luni) pe baza unui studiu retrospectiv publicat recent de Association des Gastro- entérologists Oncologues (AGEO), studiu care a inclus pacienți cu dMMR sau MSI-H mCRC din 2007 până în 2017. Valori mai mari ale PFS (8,1 vs. 5,4 luni, $p = 0,0405$) și OS (35,1 vs. 24,4 luni, $p = 0,0747$) au fost observate în cazul chimioterapie pe bază de irinotecan, comparativ cu chimioterapia pe bază de oxaliplatină. Analizele retrospective ale mai multor studii CRC sugerează, de asemenea, rezultate slabe la pacienții cu dMMR sau MSI-H mCRC atunci când sunt tratați cu chimioterapie.

Pentru chimioterapia de linia a doua, mediana PFS și OS au fost de 4,4 și 21,6 luni la pacienții cu MSI-H în cadrul studiului AGEO. Eficacitatea a scăzut și mai mult pe măsură ce pacienții au progresat la terapia convențională de linia a 3-a. Mediana PFS și OS au fost de 3,6 luni, respectiv 13,7 luni. Rezultatele ORR nu au fost disponibile la pacienții cu tratamente ulterioare liniei 1, în cazul acestui studiu.

În ciuda lipsei de consens cu privire la beneficiul tratamentului non-imunoterapic în dMMR sau MSI-H mCRC, s-a demonstrat că inhibitorii punctelor de control oferă beneficii substanțiale și durabile la acești pacienți în comparație cu chimoterapiile convenționale. Descoperirea a fost realizată în populația mCRC dMMR sau MSI-H cu

inhibitori ai punctelor de control imun în 2015, demonstrând o eficacitate clinică substanțială cu inhibitorul morții celulare programate 1 (PD-1). Ghidurile ESMO recomandă ca testarea MSI să aibă o valoare predictivă puternică pentru utilizarea inhibitorilor punctelor de control imun în tratamentul pacienților cu mCRC.

Ghidurile de practică clinică americane NCCN listează inhibarea punctelor de control (monoterapie anti-PD1 sau combinație de nivolumab și ipilimumab) ca opțiune de tratament pentru toți pacienții cu tumori mCRC dMMR sau MSI-H dincolo de prima linie și în prima linie și nu numai pentru cei care nu sunt eligibili pentru terapia intensivă (categoria 2B). Mai recent, studiul KEYNOTE-177 cu monoterapie cu inhibitor PD-1 (pembrolizumab) a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a PFS față de chimioterapie la pacienții cu dMMR sau MSI-H mCRC în prima linie.

În concluzie, există o serie de opțiuni de chimioterapie convențională și de terapie țintită în UE pentru pacienții apți din punct de vedere medical cu 1L dMMR sau MSI-H mCRC, însă acestea sunt asociate cu o frecvență și severitate ridicate a evenimentelor adverse. La pacienții cu dMMR sau MSI-H mCRC tratați anterior cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidină, opțiunile terapeutice sunt mai puțin eficiente și pot fi limitate de terapia anterioară și/sau de starea mutațiilor.

Ghidurile ESMO susțin testarea stării MSI, deoarece aceasta este un marker predictiv pentru inhibitorii punctelor de control imun, iar ghidurile NCCN susțin utilizarea inhibitorilor punctelor de control imun la această populație de pacienți. Există în continuare o nevoie medicală nesatisfăcută în UE pentru opțiuni terapeutice bine tolerate, care oferă beneficii clinice semnificative în toate liniile de terapie și în special în 2L și liniile ulterioare.

Beneficiul tratamentului curent cu chimioterapie convențională cu sau fără substanțe biologice pentru dMMR sau MSI-H mCRC nu este pe deplin elucidat, din cauza datelor limitate disponibile pentru acest mic subgrup de pacienți, însă dovezile recente sugerează atât un prognostic mai slab, cât și un răspuns abrogat la chimioterapia citotoxică în cazul acestui subgrup.

În ciuda numeroaselor opțiuni de tratament pentru mCRC, beneficiul acestor terapii după terapia de 1L este modest, toxicitatea este semnificativă, iar răspunsurile radiografice complete sunt rare, evidențiind astfel nevoia medicală nesatisfăcută pentru terapii mai eficiente pentru această populație.

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 cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, 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. 22715E/03.04.2020 emisă de ANMDMR, în baza căreia a fost autorizată desfășurarea pe teritoriul României a studiului clinic nr. EudraCT: 2018-000040-26, conform protocolului: CA209-8HW, Revprot03/28.03.2019, intitulat „*A Phase 3b Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in combination with Ipilimumab, or an Investigator's choice Chemotherapy in participants with Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer*”.

Studiul clinic s-a desfășurat în 6 centre pe teritoriul României, după cum urmează: SC Centrul de Oncologie „Sf. Nectarie” Craiova, Institutul Oncologic „Prof.Dr.Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, Institutul Clinic Fumdeni București, Spitalul Județean de Urgență „Sf.Ioan cel Nou” Suceava și Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf.Apostol Andrei” Constanța.

Bristol Myers a menționat faptul că raportul intermediar al studiului clinic va fi publicat estimativ în luna iunie 2023, prin urmare evaluarea tehnologiei nu va lua în considerare criteriul 3.5 al tabelului nr.4.

Eficacitate și siguranță clinică - Cancerul colorectal dMMR sau MSI-H, studiul clinic CA209142

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg pentru tratamentul CRC metastazat dMMR sau MSI-H au fost evaluate într-un studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț de tratament (CA209142).

Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu status dMMR sau MSI-H determinat local, care au prezentat progresia bolii în timpul sau după terapie anterioară cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară. Pacienții cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia. Pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și au fost înrolați indiferent de expresia PD-L1 la nivelul tumorii. Pacienții cu metastaze cerebrale active, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu.

În total, 119 pacienți au fost tratați cu **nivolumab 3 mg/kg administrat intravenos pe durata a 60 minute în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg administrat intravenos pe durata a 90 minute la fiecare 3 săptămâni pentru 4 doze, urmate apoi de monoterapie cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni**. Tratamentul a fost continuat atât timp cât beneficiul clinic a fost observabil, sau până când terapia nu a mai fost tolerată. Evaluările tumorilor, conform RECIST versiunea 1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni și la fiecare 12 săptămâni ulterior.

Criteriul principal de evaluare a fost RRO conform evaluării de către investigator. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO conform evaluării de către BICR și rata de control al bolii. Analiza RRO a inclus durata răspunsului și intervalul de timp până la obținerea răspunsului. Criteriile exploratorii de evaluare au inclus SFP și SG.

Vârsta mediană a fost de 58 ani (interval: 21-88), 32% având vârsta ≥ 65 ani și 9% ≥ 75 ani, 59% dintre pacienți au fost de sex masculin și 92% au fost caucazieni. **Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45%) sau 1 (55%), 25% dintre pacienți au avut mutații BRAF, 37% au avut mutații KRAS, iar 12% au fost cu status mutațional necunoscut. Dintre cei 119 pacienți tratați, 109 au primit chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în context de boală metastazată, iar 9 în context adjuvant. Dintre cei 119 pacienți tratați, 118 (99%) au primit fluorouracil, 111 (93%) au primit oxaliplatină, 87 (73%) au primit irinotecan, înainte de înrolarea în studiu, ca parte a terapiilor anterioare; 82 (69%) au primit tratament anterior cu fluoropirimidine, oxaliplatină și irinotecan. 23%, 36%, 24% și 16% au primit 1, 2, 3 și respectiv, 4 sau mai multe terapii anterioare, iar 29% dintre pacienți au primit un inhibitor EGFR.**

Rezultatele privind eficacitatea (perioadă minimă de monitorizare de 46,9 luni; perioadă mediană de monitorizare de 51,1 luni) sunt prezentate în Tabelul nr.2.

Tabelul nr.2. Rezultatele privind eficacitatea (CA209142)*

	nivolumab + ipilimumab (n = 119)
Răspunsul obiectiv confirmat, n (%)	77 (64,7)
(Î 95%)	(55,4, 73,2)
Răspuns complet (RC), n (%)	15 (12,6)
Răspuns parțial (RP), n (%)	62 (52,1)
Boală stabilă (BS), n (%)	25 (21,0)
Durata răspunsului	
Valoare mediană (interval) luni	NR (1,4, 58,0+)
Intervalul median până la obținerea răspunsului	
Luni (interval)	2,8 (1,1, 37,1)

* conform evaluării de către investigator

“+” denotă o observație cenzurată.

NR = nu a fost atinsă

RRO conform evaluării de către BICR a fost de 61,3% (Î 95%: 52,0, 70,1), incluzând o rată de RC de 20,2% (Î 95%: 13,4, 28,5), o rată de RP de 41,2% (Î 95%: 32,2, 50,6) și boală stabilă raportată la 22,7% dintre pacienți. Evaluările de către BICR au fost în general constante cu evaluarea de către investigator. Au fost observate răspunsuri confirmate indiferent de statusul mutației BRAF sau KRAS și de nivelurile expresiei tumorale a PD-L1. Dintre cei 119 pacienți, 11 (9,2%) pacienți au avut vârsta ≥ 75 ani. RRO conform evaluării de către investigator la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani a fost de 45,5% (Î 95%: 16,7, 76,6).

Cancerul colorectal metastatic: Ghidul de practică clinică ESMO 2022 pentru diagnostic, tratament și urmărire

Recomandări – terapiile de linia a 2-a (figura 1)

- La pacienții tratați cu terapie de primă linie pe bază de oxaliplatină, se recomandă tratament de linia a doua pe bază de irinotecan sau monoterapia. Dimpotrivă, pacienții tratați pe bază de irinotecan ca primă linie ar putea primi un tratament pe bază de oxaliplatină (FOLFOX sau CAPOX) în linia a doua, dacă nu există contraindicații [II, A].
- La pacienții cu RAS-wt care nu au fost tratați anterior cu un anti-mAb EGFR, tratamentul cu ChT (FOLFIRI sau irinotecan) și cetuximab sau panitumumab ar putea fi luate în considerare pentru tumorile de colon stâng [II, C]. Pentru tumorile situate în partea dreaptă este recomandată terapie de linia a doua cu un antiangiogenic combinat cu ChT [II, B].
- La pacienții tratați anterior cu ChT bazată pe irinotecan-fluoropirimidină, se recomandă combinația de FOLFOX-bevacizumab [I, A].
- Ar trebui utilizat un tratament de linia a doua cu un antiangiogenic combinat cu ChT, indiferent dacă tratamentul de primă linie a inclus bevacizumab sau nu, independent de statusul mutațional al RAS și de PTL (localizarea tumorii primare în partea stângă) [I, A].
- Bevacizumab poate fi combinat cu ChT dublă fluoropirimidină cu oxaliplatin sau irinotecan, în funcție de ChT de primă linie utilizată [I, A; ESMO-MCBS scor v1.1: 1].
- Aflibercept sau ramucirumab în asociere cu FOLFIRI ar putea fi utilizat ca alternativă la bevacizumab cu FOLFIRI, la pacienții care progresează la tratamentul de primă linie cu ChT pe bază de oxaliplatin [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 1].
- Pentru pacienții mCRC cu mutație BRAF V600E, pretratați, encorafenib-cetuximab este recomandată ca cea mai bună opțiune în linia a 2-a de tratament [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A].
- **Pentru tumorile dMMR/MSI-H care progresează după prima linie ChT, se recomandă ipilimumab-nivolumab [III, B; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 3].**

Recomandări – terapiile de linia a 3-a de tratament și ulterioare (figura 2)

- Reintroducerea terapiei inițiale de inducție poate fi luată în considerare după terapia de linia a doua, atât timp cât pacientul nu a progresat în timpul chimioterapiei de inducție ChT de primă linie [III, B].
- Regorafenib este recomandat la pacienții tratați în prealabil cu fluoropirimidine, oxaliplatină, irinotecan și medicamente biologice, dacă este disponibil, sau în liniile anterioare de terapie care urmează eșecului terapiei cu oxaliplatină și irinotecan, în funcție de aprobările locale [I, A, ESMO-MCBS v1.1 scor: 1].
- Trifluridin-tipiracil este recomandat la pacienții tratați în prealabil cu fluoropirimidine, oxaliplatin, irinotecan și produse biologice, dacă sunt disponibile, sau în liniile anterioare de terapie, după eșecul regimului cu oxaliplatină și irinotecan, în funcție de aprobările locale [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 3].

- Pentru pacienții mCRC cu mutație BRAF V600E, pretratați, asocierea encorafenib-cetuximab este recomandată ca cea mai bună opțiune de linia a 3-a [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A].
- La pacienții cu RAS-wt și BRAF-wt netratați anterior cu anticorpi EGFR, cetuximab și panitumumab sunt recomandați ca agenți individuali [I, A; panitumumab Scorul ESMO-MCBS v1.1: 3].
- La pacienții refractari la irinotecan, cetuximab-irinotecan este recomandat comparativ cu cetuximab în monoterapie [II, B].
- Nu este recomandată administrarea unui anticorp anti-EGFR alternativ, dacă pacientul este refractar la unul dintre ceilalți anticorpi anti-EGFR [I, E].
- La pacienții care mențin statusul RAS-wt, reluarea terapiei cu mAb anti-EGFR poate fi o opțiune la pacienții selectați [III, C].
- La pacienții HER2-pozitivi cu mCRC, este recomandat tratamentul cu blocarea duală HER2, mai ales în cazul tumorilor RAS-wt [III, C; ESCAT: II-B].

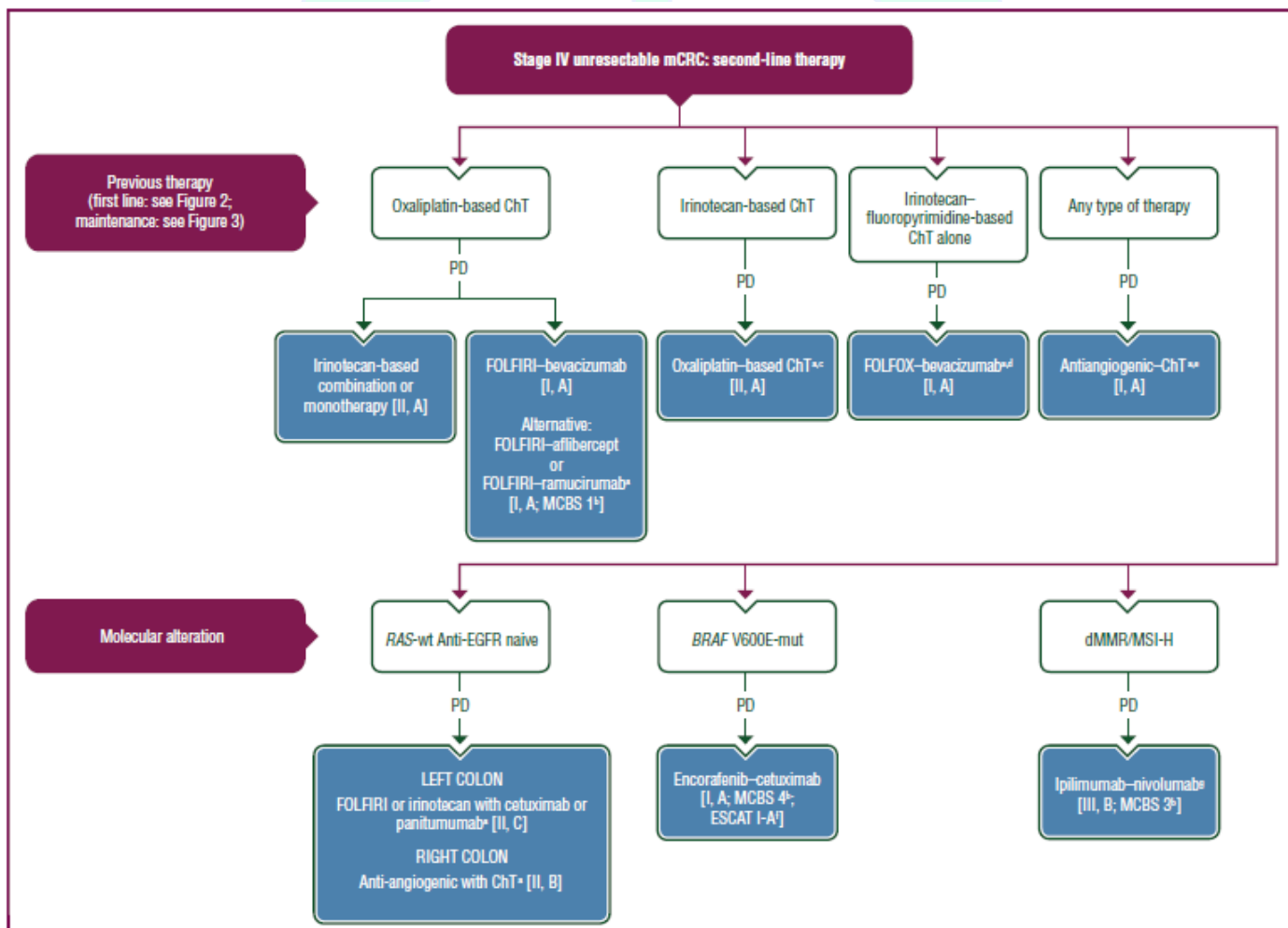


Figura 1. Managementul mCRC nerezecabil în stadiul IV și linia a 2-a de terapie

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

5-FU, fluorouracil; CAPOX, capecitabină oxaliplatină; ChT, chimioterapie; dMMR, repararea nepotrivirii deficitare; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT, Scala ESMO pentru acțiunea clinică a țintelor moleculare; FDA, Food and Drug Administration; FOLFIRI, leucovorin 5-fluorouracil-irinotecan; FOLFOX, leucovorin5-fluorouracil-oxaliplatină; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, cancer colorectal metastatic; MSI-H, instabilitate microsatelitară - înaltă; mut, mutant; PD, boală progresivă; PTL, localizarea tumorii primare; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil; wt, de tip sălbatic.

^aLa pacienții care prezintă cardiotoxicitate și/sau sindrom mână-picior pe 5-FU sau ChT pe bază de capecitabină, S-1 poate fi utilizat ca alternativă [III, B].

^bESMO-MCBS v1.1165 a fost folosit pentru a calcula scorurile pentru terapii/indicații aprobate de EMA sau FDA. Scorurile au fost calculate de către ESMO-MCBS Working Grup și validat de Comitetul de orientări ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^cFOLFOX sau CAPOX, dacă nu există contraindicații.

^dBevacizumab poate fi combinat cu dubletul ChT (o fluoropirimidină cu oxaliplatină sau irinotecan, în funcție de coloana vertebrală ChT de primă linie eliberată) [I, A; ESMOMCBS scor v1.1: 1].

^eCu sau fără tratament anterior de primă linie cu bevacizumab și independent de starea mutațională a RAS și de PTL.

^fScorurile ESCAT se aplică numai modificărilor genomice. Aceste scoruri au fost definite de autorii ghidului și validate de ESMO Translational Research și Precision Medicine Working Group.164 Vezi tabelul suplimentar S1, disponibil la <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>, pentru mai multe informații despre scorurile ESCAT.

^gIndicat pacienților naivi cu imunoterapie.

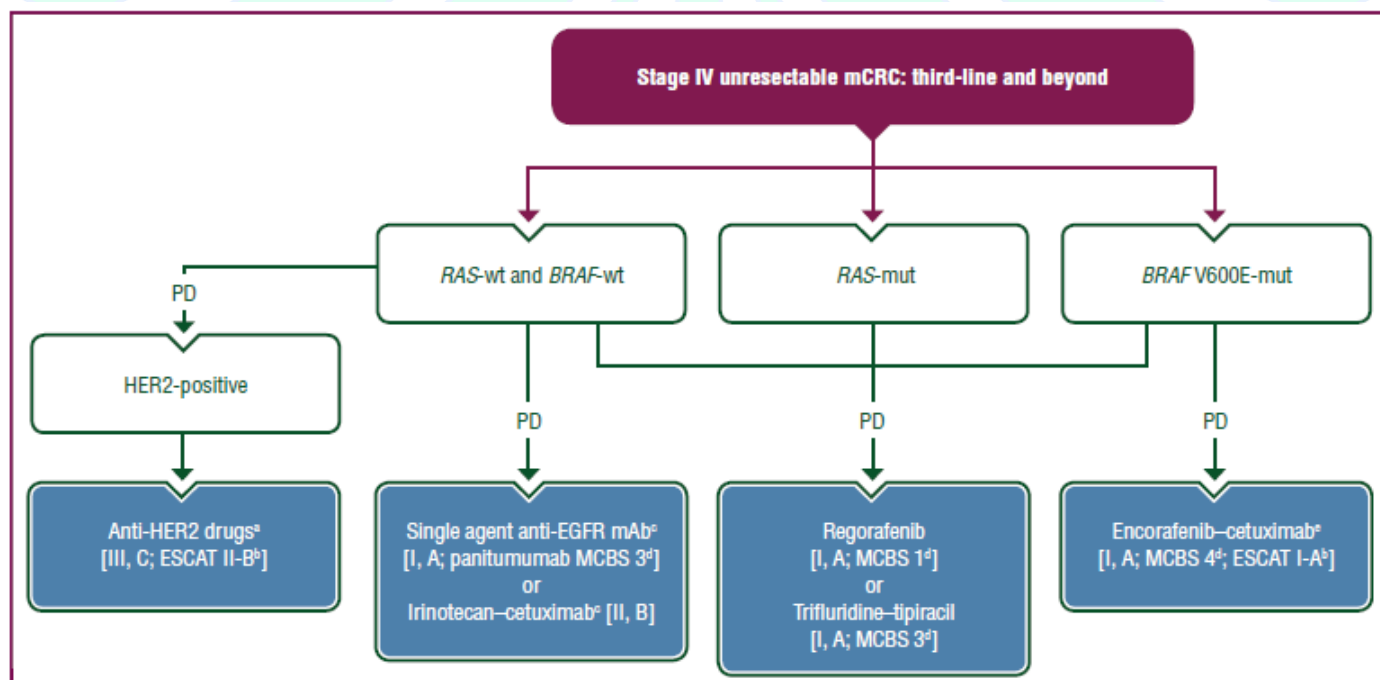


Figura 2. Managementul mCRC nerezecabil în stadiul IV - terapiile de linia a treia și ulterioare

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

EGFR, receptorul factorului de creștere epidermic; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; HER2, receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman; mAb, anticorp monoclonal; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, cancer colorectal metastatic; mut, mutant; PD, boală progresivă; wt, de tip sălbatic.

a.Pentru un rezumat al regimurilor anti-HER2 recomandate pentru mCRC, consultați tabelul suplimentar S6, disponibil la <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.

Scorurile ^bESCAT se aplică numai modificărilor genomice. Aceste scoruri au fost definite de autorii ghidului și validate de ESMO Translational Research și Precision Medicine Working Group. Vezi tabelul suplimentar S1, disponibil la <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>, pentru mai multe informații despre scorurile ESCAT.

c.La pacienții cu RAS-wt care nu au fost tratați anterior cu anticorpi monoclonali anti-EGFR.

d.ESMO-MCBS v1.1165 a fost utilizat pentru a calcula scorurile pentru terapii/indicații aprobate de EMA sau FDA. Scorurile au fost calculate de către ESMO-MCBS Working Grup și validat de Comitetul de orientări ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

e.Tratament pentru pacienții cu mutația BRAF, dacă nu este utilizat în a doua linie.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 3 noiembrie 2021 acordă un beneficiu:

- **moderat** în tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic, cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau instabilitate microsatelitară de grad înalt după chimioterapie anterioară combinată pe bază de fluoropirimidină, la pacienții fără imunoterapie anterioară.

- **insuficient** pentru a justifica rambursarea, la pacienții care au primit anterior imunoterapie.

Astfel, Comisia de Transparență a considerat 2 segmente populaționale cuprinse în indicația terapeutică, pentru care a acordat un beneficiu diferit, respectiv:

- **Segmentul populațional S1**, reprezentat de pacienții cu mCRC dMMR/MSI-H tratați cu Opdivo/Yervoy după o combinație anterioară de ChT pe bază de fluoropirimidină, care nu au fost tratați anterior cu imunoterapie - **beneficiu moderat**.

- **Segmentul populațional S2**, reprezentat de pacienții cu mCRC dMMR/MSI-H tratați cu Opdivo/Yervoy după o combinație anterioară de ChT pe bază de fluoropirimidină, care au fost tratați anterior cu imunoterapie – **beneficiu insuficient**.

Luând în considerare:

- datele de eficacitate ale asocierii OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), dintr-un studiu de fază 2 necomparativ, care sugerează o rată de răspuns obiectiv, evaluată de investigator și rate de răspuns complet și de supraviețuire, care nu sunt de obicei observate la acești pacienți în absența tratamentului și în pofida:

- incertitudinilor cu privire la cuantificarea efectului acestei asocieri, având în vedere absența comparației directe și deficiența metodologică a comparației indirecte oferite, într-un context în care ar fi fost posibilă o comparație directă cu o alternativă terapeutică cu o metodologie robustă,

- profilul de siguranță, marcat de o incidență a evenimentelor adverse grave (EA) raportate la mai mult de jumătate dintre pacienți (55%) și EA de grad ≥ 3 la aproape două treimi dintre pacienți (62%),

Comisia consideră că, în stadiul actual al dosarului, asocierea OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în managementul pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau instabilitate microsatelitară de grad înalt după o combinație anterioară de chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, care nu au primit anterior imunoterapie.

Locul în strategia terapeutică

OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) este un tratament alternativ pentru pacienții adulți cu cancer colorectal metastatic, cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau instabilitate microsatelitară de grad înalt după o combinație anterioară de chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, care nu au primit anterior imunoterapie.

Având în vedere absența datelor comparative directe și absența unei comparații indirecte de bună calitate metodologică, locul acestuia în strategia terapeutică nu poate fi precizat în raport cu protocoalele de chimioterapie utilizate în linia a 2-a de terapie și ulterioare.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 28 iulie 2021 face următoarele recomandări: asocierea nivolumab + ipilimumab este recomandată ca opțiune pentru tratamentul cancerului colorectal metastatic cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (MMR) după chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidină. Terapia este recomandată numai dacă firma furnizează nivolumab și ipilimumab conform acordului comercial.

Comitetul face aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Persoanelor cu cancer colorectal metastatic tratat anterior, cu MSI sau MMR, li se oferă de obicei chimioterapie combinată, inclusiv FOLFOX, FOLFIRI sau trifluridină-tipiracil și cea mai bună îngrijire suportivă, similar cu terapiile utilizate pentru majoritatea celorlalte tipuri de cancer colorectal metastatic.
- Dovezile din studiile clinice sugerează că nivolumab + ipilimumab poate prelungi durata de viață a pacienților. Cel mai relevant studiu nu a comparat direct asocierea nivolumab + ipilimumab cu tratamentele obișnuite, însă comparațiile indirecte sugerează faptul că crește substanțial timpul până la progresia bolii și durata de viață a pacienților.
- Estimările cost-eficacitate se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2394/05.11.2021, nivolumab este acceptat pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland, în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul pacienților adulți cu deficit de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) sau cancer colorectal metastatic cu instabilitate înaltă microsatelitară (MSI-H), după chimioterapie anterioară combinată pe bază de fluoropirimidină.

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 28.10.2021, referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar al nivolumab + ipilimumab comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 3 de mai jos.

Tabel nr. 3. Nivolumab + Ipilimumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
<p>Adulți cu cancer colorectal metastatic cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) sau instabilitate înaltă microsatelitară după chimioterapie anterioară combinată pe bază de fluoropirimidină^b</p>	<p>Terapia specifică pacientului^{c,d} în funcție de tipul și numărul terapilor anterioare, de starea mutației RAS și BRAF, de localizarea tumorii primare, de starea generală și de riscul de toxicitate indus de medicamentele anti-VEGF și anti-VEGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ♣ 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) ± bevacizumab sau aflibercept sau ramucirumab ♣ 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) ± cetuximab sau panitumumab ♣ 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin (FOLFOX) ± bevacizumab ♣ Capecitabină + oxaliplatină (CAPOX) ± bevacizumab ♣ 5-fluorouracil ± acid folinic ± bevacizumab ♣ Capecitabină ± Bevacizumab ♣ Irinotecan ca monoterapie ♣ Panitumumab ca monoterapie ♣ Cetuximab ca monoterapie ♣ Trifluridină/Tipiracil ♣ Irinotecan + cetuximab^e ♣ encorafenib + cetuximab^f 	<p>Beneficiul suplimentar nu este dovedit.</p>

a. Este prezentată terapia comparativă adecvată specificată de G-BA.

b. Se presupune că nu există nicio indicație de tratament cu obiectiv curativ și că există rezecabilitate primară sau secundară.

c. Terapia de primă linie pe bază de FOLFIRI trebuie urmată de terapia de linia a doua pe bază de FOLFOX, iar terapia de linia întâi pe bază de FOLFOX trebuie urmată de terapia de linia a doua pe bază de FOLFIRI.

d. Regorafenib nu este în prezent pe piața din Germania și, prin urmare, nu este o opțiune de tratament în domeniul de aplicare al terapiei de comparație adecvate în prezent. Pe baza dovezilor disponibile, mitomicina nu este, de asemenea, considerată o opțiune de terapie adecvată în domeniul terapiei antineoplazice.

e. numai pentru pacienții cu RAS tip sălbatic.

f. numai pentru pacienții cu mutație BRAF-V600E.

BRAF: Fibrosarcom rapid accelerat - izoforma B; CAPOX: capecitabină + oxaliplatin; FOLFIRI: 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan; FOLFOX: 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin; G-BA: Comitetul Federal Mixt; RAS: omolog oncogen viral al sarcomului de șobolan; VEGF: factor de creștere endotelial vascular; VEGFR: receptorul factorului de creștere endotelial vascular

Decizia G-BA adoptată la data de 20 ianuarie 2022 referitoare la beneficiul suplimentar al terapiei nivolumab + ipilimumab pentru indicația de la punctul 1.9, este următoarea:

Terapia de comparație adecvată pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab:

o terapie specifică pacientului în funcție de tipul și numărul terapiilor anterioare, de starea mutațiilor RAS și BRAF, de localizarea tumorii primare, de starea generală și de riscul de toxicitate indus de substanțele anti-VEGF și anti-VEGFR, după cum urmează:

- 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) ± bevacizumab sau aflibercept sau ramucirumab
- 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) ± cetuximab sau panitumumab (numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic)
- 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin (FOLFOX) ± bevacizumab
- capecitabină + oxaliplatină (CAPOX) ± bevacizumab
- 5-fluorouracil + acid folinic ± bevacizumab
- capecitabină ± bevacizumab
- irinotecan în monoterapie
- panitumumab ca monoterapie (numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic)
- cetuximab în monoterapie (numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic)
- trifluridină/tipiracil
- irinotecan + cetuximab (numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic)
- encorafenib + cetuximab (numai pentru pacienții cu mutație BRAF-V600E).

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

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 **10** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Cehia, Finlanda, Germania, Italia, Luxemburg, Malta, Slovenia și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a identificat 4 comparatori pentru calculul costurilor terapiei, respectiv medicamentele cu DCI Cetuximabum, DCI Panitumumabum, DCI Afliberceptum și DCI Combinații (Trifluridinum/Tipiracilum).

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, indicațiile rambursate ale comparatorilor pentru tratamentul mCRC sunt următoarele:



„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicații

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe bază de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

II. Criterii de includere:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin, în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).
- cancer colorectal (confirmat histopatologic) tratat anterior cu chimioterapie adjuvantă pe bază de oxaliplatin și care a progresat în timpul sau în decursul a 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF
- ECOG PS 0-2

.....

IV. Posologie

- 4 mg/kg la 2 săptămâni administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, urmată de schema de tratament FOLFIRI. Acesta este considerat un ciclu de tratament. Ciclul de tratament se repetă la intervale de 2 săptămâni.....”

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM

1. CANCER COLORECTAL

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat
- NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat
- NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.
- vârsta > 18 ani
 - funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
 - ECOG PS 0 – 2

.....

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare
- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină....”

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 138, cod (L01XC08): DCI PANITUMUMABUM

Cancer colorectal

I. Indicații



- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

- în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
- în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
- ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

- în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
- în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienții la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament
- ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

- vârsta > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR

- ECOG PS 0-2

.....

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni.....”

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)

I. INDICAȚIE:

A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

.....

II. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Pentru indicația prevăzută la pct. A

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:
 - chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
 - terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenică.
- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2

*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanță, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

.....

III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulți, atât pentru indicația prevăzută la pct A cât și pentru indicația prevăzută la pct. B este de 35 mg/m²/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza de inițiere	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimare pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
≥ 2,30	80	0	4	160	

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată...."

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:

- indicațiile rambursate ale comparatorilor propuși
- recomandările ghidurilor ESMO pentru terapia sistemică de linia a 2-a și ulterioare ale mCRC
- definiția comparatorului prezentată anterior,

DETM este de acord cu validarea acestor comparatori, cu excepția medicamentului cu DCI Afliberceptum, a cărui indicație rambursată nu corespunde definiției comparatorului, în sensul că recomandarea de linia a 2-a este după chimioterapia anterioară pe bază de oxaliplatin (+/- bevacizumab).

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.”**

Medicamentele și ambalajele corespunzătoare utilizate în calculul costurilor terapiei sunt prezentate în tabelul 4 de mai jos.

Tabelul nr.4. Medicamentele și ambalajele corespunzătoare utilizate în calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)
Nivolumabum	Opdivo 10 mg/ml conc.sol.perf.	Cutie x 1fl x 12ml	6531,66
Ipilimumabum	Yervoy 5 mg/ml conc.sol.perf.	Cutie x 1fl x 10ml	13985,79
Cetuximabum	Erbitux 5 mg/ml sol.perf.	Cutie x 1fl x 20 ml	802,64
Panitumumabum	Vectibix 20 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1fl x 100 mg	1475,38
Irinotecanum	Irinotecan Accord 20 mg/ml	Cutie x 1fl x 5 ml	80,66
Trifluridinum/Tipiracilum	Lonsurf 15mg/6,14 mg	Cutie x 20 cpr.film.	2425,99 (121,3/UT)
	Lonsurf 20 mg/8,19 mg	Cutie x 20 cpr.film.	3210,00 (160,5/UT)

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

Tabel nr.5. Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Cost terapie/ 5 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
Nivolumabum + Ipilimumabum	Opdivo + Yervoy	751.989	-
Cetuximabum + Irinotecanum	Erbitux + Irinotecan Accord	1.097.414,8	- 31,48
Panitumumabum	Vectibix	958.997	- 21,59
Trifluridinum/Tipiracilum	Lonsurf	681.720	+ 10,31

Observație:

Conform RCP Opdivo, în cazul indicației mCRC dMMR/MSI-H, nu este precizată o durată limitată de administrare a monoterapiei cu DCI Nivolumabum, după finalizarea perioadei de inducție de 4 cicluri cu terapia asociată.

De asemenea, în studiul clinic CA209142, durata de administrare a monoterapiei cu Nivolumab nu a fost limitată la o perioadă de 24 de luni:

„...Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă.

Datele preliminare din acest studiu sugerează că subiecții cu mCRC MSI-H obțin răspuns și menținerea răspunsului cu o durată mai lungă de tratament. Prin urmare, o regulă strictă de oprire a tratamentului la 2 ani nu a fost considerată ideală pentru CA209-142....” (8).

Totuși, având în vedere faptul că, conform rapoartelor de evaluare NICE/SMC, asocierea Nivolumab + Ipilimumab îndeplinește criteriile „end of life”, fiind o terapie ce se adresează pacienților cu o speranță de viață mai mică de 24 de luni, calculul costurilor asocierii terapeutice se va face pentru această perioadă de timp (11).

Calculul costurilor terapiei cu asocierea Opdivo + Yervoy

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

3 mg/kg nivolumab adm la fiecare 3 săpt., 4 cicluri: 2fl x 4 x 6531,66 lei = 52.253,28 lei

Monoterapie: 19 adm x 240 mg → 19 adm x 2fl x 6531,66 = 248.203,08 lei

1 mg/kg ipilimumab adm la fiecare 3 săpt., 4 cicluri: 2fl x 4 x 13985,79 lei = 111.886,32 lei

Cost terapie/1 an: 412.342,68 lei

Cost terapie anul 2: 26 adm x 2 fl x 6531,66 lei = 339.646,32 lei

Cost terapie 2 ani: 751.989 lei.

Calculul costurilor terapiei cu Erbitux + Irinotecan Accord (asocierea corespunde definiției comparatorului)

Conform RCP Erbitux, luând în considerare un adult cu o greutate standard G = 70 kg, o înălțime de 175 cm și o suprafață corporală (SC) corespunzătoare de 1,848 m²:

Doza recomandată de Erbitux este 400 mg/m², adm. în prima săpt., respectiv 739,2 mg, adică: 8 fl x 802,64 lei = 6.421,12 lei.

Pentru restul de 51 de săpt. se adm. 250 mg/m², respectiv 462 mg, adică: 5 fl x 51 adm x 802,64 lei = 204.673,2 lei
 Total cost anual Erbitux: 211.094,32 lei.

Conform RCP Irinotecan, luând în considerare un adult cu o greutate standard G = 70 kg, o înălțime de 175 cm și o suprafață corporală (SC) corespunzătoare de 1,848 m²:

Doza recomandată este de 180 mg/m² la 2 săptămâni, respectiv 332,64 mg, adică: 4 fl x 26 adm x 80,66 lei = 8.388,64 lei.

Cost total Erbitux + Irinotecan Accord/an: 219.482,96 lei.

Calculul costului terapiei cu Vectibix

Conform RCP Vectibix: 6 mg/kg (420 mg) la 2 săpt., respectiv: 5 fl x 26 adm x 1475,38 lei = 191.799,4 lei/an.

Calculul costului terapiei cu Lonsurf

Conform RCP Lonsurf: Doza recomandată de Lonsurf pentru adulți este de 35 mg/m²/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1-5 și în zilele 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, respectiv conform tabelului 1 din protocolul terapeutic, se administrează 130 mg/zi, adică 6 cpr x 15 mg + 2 cpr x 20 mg.

Cost anual Lonsurf: 13 cicluri (365/28) x 10 zile/ciclu x (6 x 121,3 + 2 x 160,5) = 136.344 lei.

Din calculul costului terapiei se observă că asocierea Opdivo + Yervoy generează **mai mult de 5% economii**, per pacient, față de cel puțin unul din comparatorii validați, respectiv un impact bugetar negativ.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj (S1)	Punctaj (S2)
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7	-
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	-	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
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	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) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0	0
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, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20	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	30
TOTAL	72	65

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 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 Nivolumabum și DC Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică: „OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, 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 previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE (*In Confidence (scottishmedicines.org.uk)*)
6. RAPORT IQWIG (*A21-99 - Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
7. DECIZIE G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
8. EPAR OPDIVO (*Opdivo; INN-nivolumab; Yervoy; INN-ipilimumab (europa.eu)*)
9. ESMO GUIDELINES (*Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ (annalsofoncology.org)*)
10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8641009/>
11. *Cancer drug funding decisions in Scotland: impact of new end-of-life, orphan and ultra-orphan processes - PMC (nih.gov)*

Raport finalizat in data de: 22.03.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu