



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIE: *în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5*

Data depunerii dosarului

10.10.2022

Numărul dosarului

14505

PUNCTAJ: 65 de puncte





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 primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 19 octombrie 2021
- 1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda
- 1.6. Tip DCI: cunoscut
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 100 mg conc. pt. sol. perf. cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf. cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 15.03.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 100 mg conc. pt. sol. perf.	5.477,7 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 100 mg conc. pt. sol. perf.	5.477,7 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf.	1.886,44 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf.	1.886,44 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.)	6531,66 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru pentru cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.)	6531,66 lei



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 .	Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni.	Durata medie a tratamentului nu este menționată. Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

PRECIZĂRI DETM

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Nivolumabum pentru indicația „*în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5* ”, a propus aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Referitor la medicamentul cu DCI Nivolumabum precizăm că acesta este listat în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, la pozițiile 110 și 127 din P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”,. La poziția 110 medicamentul are adnotat simbolurile „**¹” și „Ω”, aferente tratamentelor cu medicamentele



corespunzătoare DCI-urilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi respectiv tratamentelor cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Chimioterapia standard de primă linie pentru cancerul gastric este reprezentată de asocierea dintre derivați de platină și fluoropirimidină. Oxaliplatina și cisplatina sunt cele mai frecvent utilizate medicamente pe bază de platină. Cisplatina și oxaliplatina s-au dovedit a fi la fel de eficiente în studiile clinice randomizate. La pacienții mai în vârstă (cu vârsta > 65 de ani), oxaliplatina s-a dovedit a prezenta un profil de siguranță superior cisplatinei și a fost asociată cu o supraviețuire crescută.

Administrarea fluoropirimidinelor poate fi efectuată fie sub formă de perfuzie (5-FU) fie oral [capecitabină sau tegafuregimeracileoteracil]. Capecitabina cu administrare orală s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficientă ca administrarea în perfuzie de 5-FU.

Pentru pacienții cu diagnostic de cancer gastric care prezintă supraexpresia HER2 (HER2 IHC 3+ sau IHC 2+/FISH pozitiv), se recomandă asocierea de trastuzumab cu chimioterapie, având la bază rezultatele studiului clinic de fază III ToGA. Ratele de răspuns la tratament și supraviețuirea globală au fost crescute prin administrarea terapiei asociate trastuzumab + chimioterapie comparativ cu chimioterapia (HR 0,74; 95% CI 0,60). -0,91; p = 0,0046), iar toxicitatea aferentă terapiei asociate a fost scăzută și gestionabilă.

Imunoterapia este de asemenea recomandată ca terapie de primă linie la pacienții cu diagnostic de cancer gastric sau de joncțiune eso-gastrică sau esofagian.

Asocierea dintre nivolumab și chimioterapie (capecitabină + oxaliplatină, sau 5-FU leucovorin + oxaliplatină) a fost evaluată în cadrul studiului clinic de fază III CheckMate 649, care a inclus pacienți netratați cu cancer gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian. Asocierea dintre nivolumab și chimioterapie comparativ cu chimioterapia a determinat îmbunătățiri semnificative ale supraviețuirii globale (HR 98,4%; CI 0,59-0,86; p < 0,0001) și ale supraviețuirii fără progresia bolii (HR=0,68; 98% CI 0,56-0,81; p < 0,0001) la pacienții cu PD-L1 și CPS ≥ 5 (urmărire minimă 12,1 luni).

În studiul clinic de fază III KEYNOTE-062, monoterapia cu pembrolizumab administrată de primă intenție pentru pacienții cu diagnostic de cancer gastric avansat s-a demonstrat a fi non-inferioară terapiei asociate cisplatină+ fluoropirimidină + chimioterapie în ceea ce privește supraviețuirea globală în cazul pacienților cu PD-L1, CPS ≥ 1, însă a demonstrat o supraviețuire fără progresie a bolii inferioară terapiei asociate. Prin urmare, monoterapia cu pembrolizumab nu este recomandată.

Pembrolizumab este aprobat pentru pacienții cu adenocarcinom al esofagului și cancer de joncțiune esofagiană care exprimă PD-L1, CPS ≥10, pe baza rezultatelor studiului de fază III KEYNOTE-590; totuși, KEYNOTE-590 a inclus relativ puțini pacienți cu adenocarcinom.

Pacienții cu cancer gastric MSI-H au rate de răspuns ridicate și rezultate bune pe termen lung atunci când sunt tratați cu monoterapie anti-PD-1.

Figura nr. 1: Tratament de primă linie recomandat de ESMO 2022 pentru cancerul gastric metastatic sau avansat

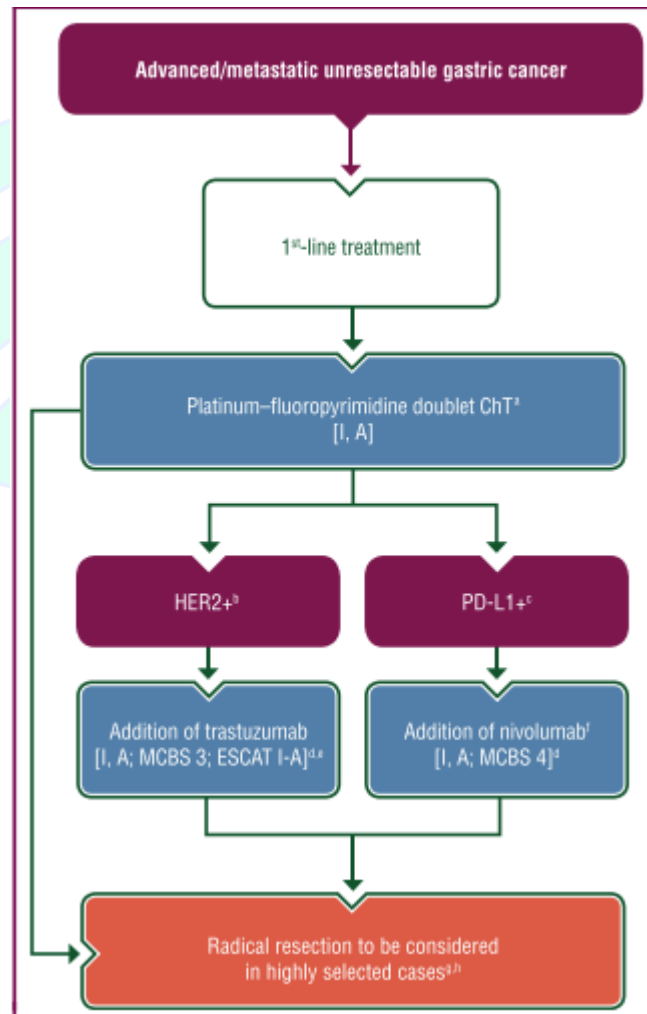


Figure 1. Treatment algorithm for first-line treatment of advanced/metastatic unresectable gastric cancer. Purple: general categories or stratification; red: surgery; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy. 5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; CPS, combined positive score; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PD-L1, programmed death-ligand 1; S-1, tegafure gimeracileoteracil. a Recommended platinum compounds are oxaliplatin or cisplatin. Oxaliplatin is preferred, especially for older patients. Recommended fluoropyrimidines are intravenous 5-FU, oral capecitabine or oral S-1. Irinotecane5-FU can be considered an alternative option for patients who do not tolerate platinum compounds. b HER2 IHC 3p or IHC 2p/FISH-positive. c PD-L1 status should be reported according to the CPS. d ESMO-MCBS v1.1112 was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMOMCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>). e ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.111 f NivolumabeChT is recommended for advanced, untreated gastric cancer with a PD-L1 CPS score 5 (FDA approved without PD-L1 CPS restriction, EMA approved for PD-L1 CPS 5). g Gastrectomy is not recommended in metastatic gastric cancer unless required for palliation of symptoms. h Resection of metastases cannot be recommended in general, but might be considered as an individual approach in highly selected cases with oligometastatic disease and response to ChT.



2. AUTORIZAȚIA DE STUDIU CLINIC ȘI RAPORTUL INTEREDIAR CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus în cadrul dosarului autorizația de studiu clinic cu protocol CA209-649, cu nr. EudraCT alocat: 2016-001018-76 și titlul: „*A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab in Combination with Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine versus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine in Subjects with Previously Untreated Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer,*” (CheckMate 649: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 649).

Data aprobării de către ANMDMR a autorizației de studiu clinic a fost 27.07.2017. Protocolul de studiu aprobat a inclus amendamentul 8, datat 07.12.2016.

Conform autorizației emise de către ANMDMR, au fost aprobate 5 centre de investigație în România. Numărul pacienților români incluși în studiu a fost 74, conform declarațiilor solicitantului.

Precizăm că solicitantul a furnizat raportul intermediar al studiului datat octombrie 2021.

Studiul cu protocol CA209-649 a fost un studiu de fază 3, randomizat, cu regim deschis de administrare a medicației de studiu. Au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării dozei de nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni, respectiv a dozei de 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie (doza și programul de dozaj selectate pentru nivolumab depinzând de regimul de chimioterapie utilizat).

Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu adenocarcinom gastric, de joncțiune esogastrică (GEJ) sau esofagian, avansat sau metastazat, netratat anterior, cărora nu li s-a administrat tratament sistemic anterior (inclusiv cu inhibitori HER2) și care au prezentat un scor de performanță ECOG de 0 sau 1.

Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul PD-L1 al celulelor tumorale, iar expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

A fost efectuată o redeterminare retrospectivă a scorului pentru statusul tumoral al PD-L1 al pacienților utilizând CPS, pe speciemele tumorale marcate pentru testare PD-L1 folosite la randomizare.

Pacienții cu tumori HER2- pozitive confirmate, cei care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate sau cei care au avut boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiu.

643 pacienți cu status HER2- nedeterminat (40,3% din populația de studiu) au fost incluși în studiu.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia, comparativ cu SUA, comparativ cu restul lumii), statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și regimul de chimioterapie.



Chimioterapia a constat în FOLFOX (fluorouracil, leucovorină și oxaliplatină) sau CapeOX (capecitabină și oxaliplatină).

Un număr de 1581 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu chimioterapie, fie chimioterapie. Dintre aceștia, 955 pacienți au avut CPS PD-L1 ≥ 5 ; 473 au fost alocați pe brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și 482 pe brațul cu chimioterapie.

Pacienților de pe brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie li s-a administrat fie nivolumab 240 mg, în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute, în asociere cu FOLFOX (oxaliplatină 85 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m², administrate intravenos în ziua 1 și fluorouracil 1200 mg/m², administrat intravenos în perfuzie continuă pe durata a 24 ore, zilnic sau, conform standardului local, în zilele 1 și 2), la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 360 mg, în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute, în asociere cu CapeOX (oxaliplatină 130 mg/m², administrată intravenos în ziua 1 și capecitabină 1000 mg/m², administrată oral de două ori pe zi în zilele 1-14), la fiecare 3 săptămâni.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni numai pentru nivolumab.

La pacienții randomizați în grupul cu administrare de nivolumab în asociere cu chimioterapie care au necesitat oprirea administrării chimioterapiei, a fost permisă administrarea de nivolumab în monoterapie, în doze de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, 360 mg la fiecare 3 săptămâni sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, până la 24 luni de la inițierea tratamentului.

Evaluările tumorilor au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 , vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 18-90), 11% având vârsta ≥ 75 ani, 71% dintre pacienți au fost de sex masculin, 25% au fost asiatici și 69% au fost caucazieni.

Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (42%) sau 1 (58%).

Localizările tumorilor au fost distribuite între localizare gastrică (70%), la nivelul joncțiunii gastro-esofagiene (18%) și esofagiană (12%).

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) conform evaluării de către BICR și supraviețuirea globală (SG) analizate la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 pe baza testului PD-L1 IHC 28-8 pharmDX.

Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au fost SG la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 1 și la toți pacienții randomizați; parametrii suplimentari au inclus rata de răspuns obiectiv (RRO) conform evaluării de către BICR la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 și la toți pacienții randomizați.

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,1 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG și a SFP în cazul pacienților cu CPS PD-L1 \geq 5. SG mediană a fost de 14,4 luni (ÎI 95%: 13,1, 16,2) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 11,1 luni (ÎI 95%: 10,0, 12,1) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,71; ÎI 98,4%: 0,59, 0,86; valoarea p <0,0001).

SFP mediană a fost de 7,69 luni (ÎI 95%: 7,03, 9,17) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 6,05 luni (ÎI 95%: 5,55, 6,90) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,68; ÎI 98%: 0,56, 0,81; valoarea p <0,0001).

RRO a fost de 60% (ÎI 95%: 55, 65) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 45% (ÎI 95%: 40, 50) pentru tratamentul cu chimioterapie.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul și figurile următoare.

Tabelul nr. 1: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu CPS PD-L1 \geq 5 (CA209649)

	nivolumab + chimioterapie (n = 473)		chimioterapie (n = 482)
Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni ^a			
Supraviețuirea generală			
Evenimente	344 (73%)		397 (82%)
Riscul relativ (ÎI 95%) ^b		0,69 (0,60, 0,81)	
Valoarea mediană (II 95%) (luni) ^c	14,4 (13,1, 16,3)		11,1 (10,0, 12,1)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	57,3 (52,6, 61,6)		46,4 (41,8, 50,8)
Supraviețuirea fără progresia bolii^d			
Evenimente	342 (72,3%)		366 (75,9%)
Riscul relativ (ÎI 95%) ^b		0,68 (0,59, 0,79)	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^c	8,31 (7,03, 9,26)		6,05 (5,55, 6,90)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	36,3 (31,7, 41,0)		21,9 (17,8, 26,1)
Rata de răspuns obiectiv, n^{d,e}			
(ÎI 95%)	227/378 (60%) (54,9, 65,0)		176/390 (45%) (40,1, 50,2)
Răspuns complet	12,2%		6,7%
Răspuns parțial	47,9%		38,5%
Durata răspunsului^{d,e}			
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^c	9,69 (8,25, 12,22)		6,97 (5,62, 7,85)

^a Analiză descriptivă bazată pe data limită de analiză a datelor: 04-Ian-2021.

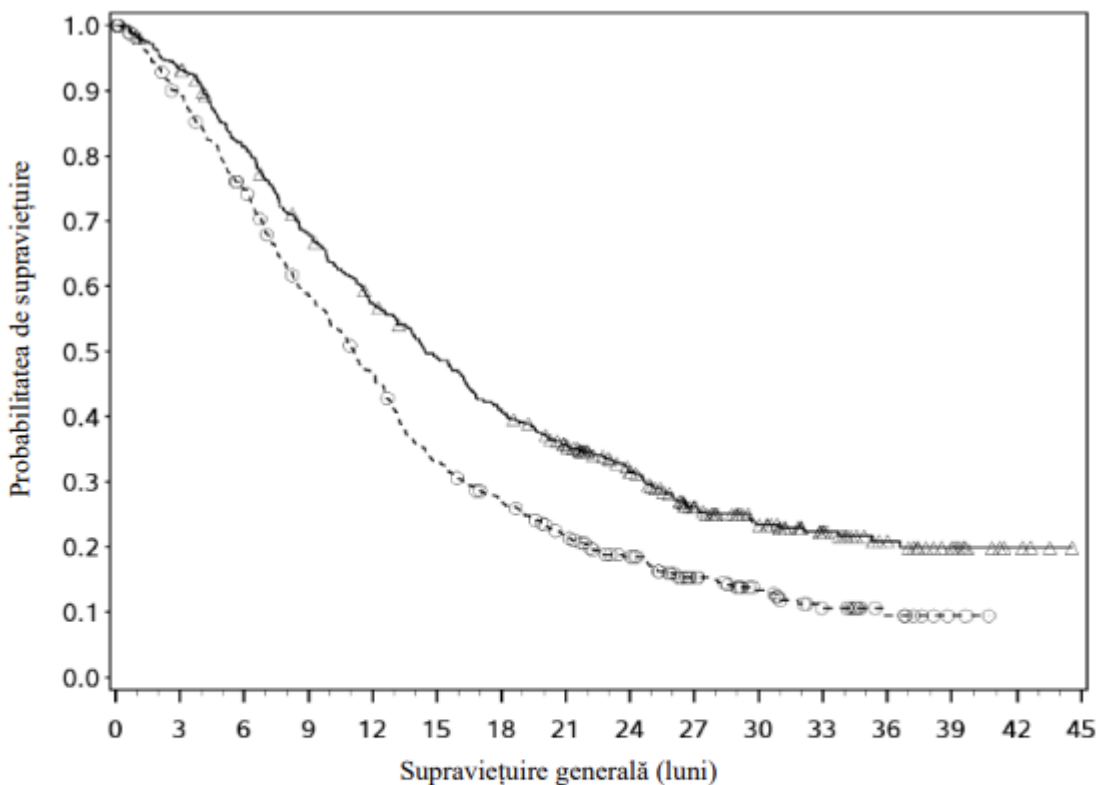
^b Bazat pe un model stratificat de riscuri proporționale long Cox.

^c Estimare Kaplan-Meier.

^d Confirmată de către BICR.

^e Pe baza pacienților cu boală măsurabilă la momentul inițial.

Figura nr. 2: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu CPS PD-L1 \geq 5 (CA209649)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

473 439 378 314 263 223 187 155 118 78 56 37 23 13 4 0

Chimioterapie

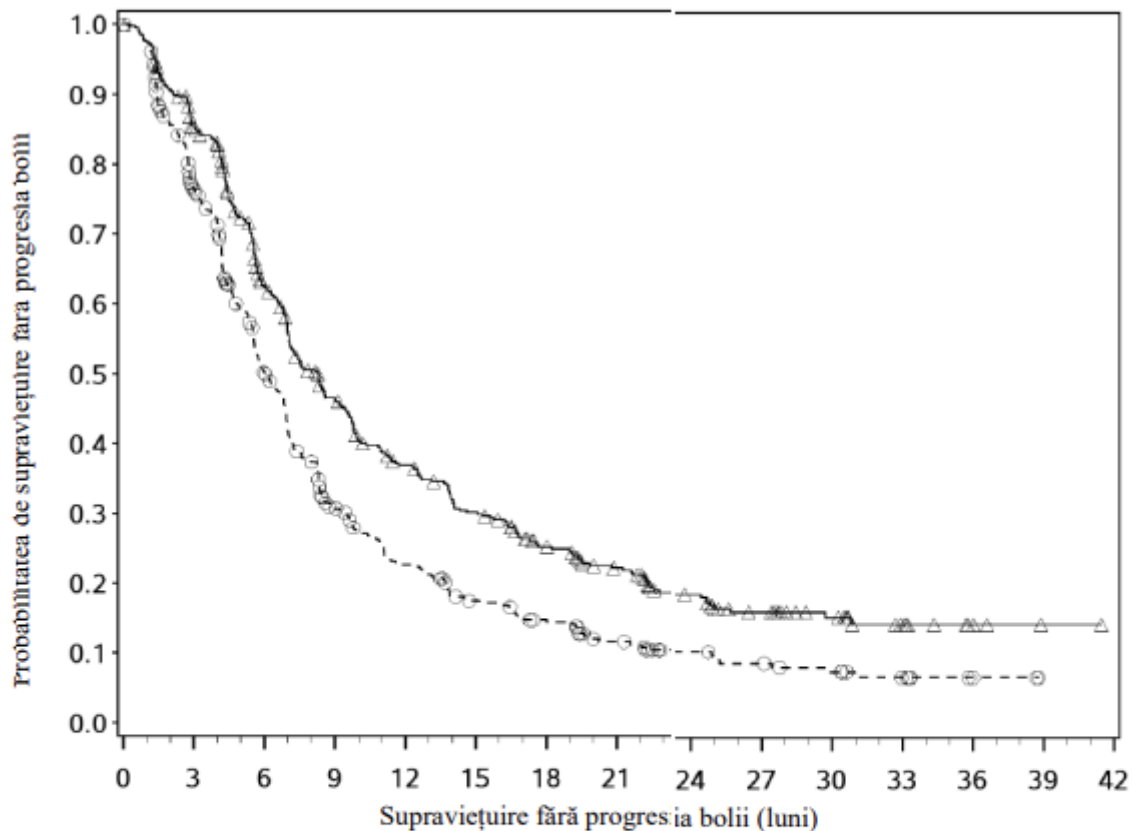
482 421 350 272 213 152 122 92 68 44 28 16 8 2 0 0

—△— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 344/473), valoare mediană și Î 95%: 14,42 (13,14, 16,26)

--○-- Chimioterapie (evenimente: 397/482), valoare mediană și Î 95%: 11,10 (10,02, 12,09)



Figura nr. 3: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 5 (CA209649)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

473 386 259 186 143 115 88 67 47 31 20 11 4 1 0

Chimioterapie

482 328 202 114 81 58 46 30 20 16 12 7 3 0 0

—△— Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 342/473), valoare mediană și ÎÎ 95%: 8,31 (7,03, 9,26)

--○-- Chimioterapie (evenimente: 397/482), valoare mediană și ÎÎ 95%: 6,05 (5,55, 6,90)

Perioadă minimă de monitorizare de 19,4 luni

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI NIVOLUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Nivolumabum este rambursat în Marea Britanie și 8 state membre ale UE pentru indicația supusă prezentei evaluări, conform tabelului de mai jos.

Tabel nr. 2 : Rambursarea medicamentului Opdivo în statele membre UE și Marea Britanie pentru indicația supusă prezentei evaluări

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condiție de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1	Austria	Da	100%	Nu
2.	Belgia	Da	100%	Nu
3.	Finlanda	Da	100%	Nu
4.	Franța	Da	100%	Nu
5.	Marea Britanie	Da	100%	Nu
6.	Germania	Da	100%	Nu
7.	Luxemburg	Da	100%	Nu
8.	Suedia	Da	100%	Nu
9.	Olanda	Da	100%	Nu

4. COSTUL TERAPIEI

Argumentând că nivolumabul nu este singura alternativă de tratament raportată la opțiunile compensate în România pentru terapia de linia I indicată categoriilor de pacienți acoperite de indicația medicamentului Opdivo solicitantul a precizat că indicațiile terapeutice ale medicamentelor rambursate nu sunt superpozabile cu indicația medicamentului cu DCI Nivolumabum.

În acest context DETM apreciază că în acord cu prevederile Legii nr. 95/2006 Republicată, H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, RCP aferente medicamentelor rambursate și având în vedere comparatorii validați de către experții evaluatori din Franța, Germania și Marea Britanie pentru DCI Nivolumabum cu indicația supusă prezentei evaluări, nu pot fi aplicate criteriile de evaluare ale tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,, întrucât chiar dacă nu există comparator pentru DCI Nivolumabum, există alternative terapeutice incluse în Listă



care pot fi utilizate de primă intenție pentru stadiile avansat sau metastazat ale adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian.

Așadar, în lipsa unui comparator pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum, care să respecte prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat privind definiția comparatorului, impactul bugetar nu poate fi estimat.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. DCI compensată cu extindere de indicație pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:	
Autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	45
2. Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 – 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3. Costul terapiei	
Impactul bugetar nu poate fi estimat	0
TOTAL PUNCTAJ	65 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI Nivolumabum având indicația „**OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5** ”, 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.



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI **Nivolumabum** cu indicația : **„OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 „.**

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

