



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

***INDICAȚIE: în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al
carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu
expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți***

Data depunerii dosarului

28.08.2023

Numărul dosarului

26802

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: 23 Aprilie 2020
1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: emulsie, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă		
Concentrație	10 mg/ml		
Calea de administrare	intravenoasă		
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 fl x 4 ml	Cutie x 1 fl x 10 ml	Cutie x 1 fl x 12 ml

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 publicat în MO nr. 1.178/27.12.2023

Mărimea ambalajului	Cutie x 1 fl x 4 ml	Cutie x 1 fl x 10 ml	Cutie x 1 fl x 12 ml
Concentrație	40 mg	100 mg	120 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2161,02	5451,28	6587,95
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2161,02	5451,28	6587,95

- 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 carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, 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.

OPDIVO în asociere cu ipilimumab



Doza recomandată este fie nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni. **Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.**

Durata tratamentului

Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sau cu alte medicamente, 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).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia 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.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, cu excepția adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom.

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 $> 1,5 \times$ 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).

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.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, 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 carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.*”

Cancerul esofagian - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Cancerul esofagian (OC) reprezintă al optulea cel mai frecvent cancer și a șasea cea mai frecventă cauză de deces la nivel mondial, cu aproximativ 604.100 de cazuri noi (3,1% din toate tipurile de cancer) și 544.076 decese prin cancer (5,5% din toate decesele cauzate de cancer) (GLOBOCAN 2020). În UE, cancerul esofagian reprezintă al 19-lea cel mai frecvent cancer (1,2% dintre toate cancerurile noi), deși variabilitatea între țări este mare și poate reflecta prevalența diferită a factorilor de risc, precum și utilizarea metodelor de screening și diagnostic. Aproximativ 53.000 de cazuri noi de OC au fost înregistrate în Europa în 2020.

Epidemiologie și etiologie

Cele două tipuri histologice distincte de OC sunt carcinomul cu celule scuamoase (OSCC) și adenocarcinomul (OAC). La nivel global, OSCC rămâne subtipul histologic predominant (aproximativ 90% din totalul cazurilor, dar aproximativ 65% în majoritatea țărilor europene); cu toate acestea, incidența OSCC a scăzut, în timp ce incidența OAC a crescut rapid, în special în Europa de Vest, America de Nord și Australia. OSCC continuă să fie cel mai frecvent OC în Asia. Ratele de mortalitate asociate cu OAC sunt în creștere și le-au depășit pe cele ale OSCC în mai multe regiuni din UE.

Carcinomul esofagian este rar la tineri și crește în incidență odată cu vârsta, atingând vârful în deceniile șapte și opt de viață. OAC este de trei până la patru ori mai frecvent la bărbați decât la femei, în timp ce distribuția pe sexe este mai egală pentru OSCC.

Principalii factori de risc pentru OSCC în țările occidentale sunt fumatul și consumul de alcool, în timp ce OAC apare predominant la pacienții cu boală cronică de reflux gastro-esofagian și riscul acestora este corelat cu indicele de masă corporală al pacientului, cu un risc mai mare pentru persoanele obeze.

Consumul de alcool, fumatul și statutul socio-economic precar reprezintă factori majori de risc pentru OSCC. Diferențele de expunere la factori de risc comuni bine stabiliți, cum ar fi fumatul și alcoolul, polimorfismul genetic în genele metabolismului alcoolului și diferitele niveluri de expunere la factorii de risc suspectați, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice, pot contribui la diferențele regionale observate în incidența OSCC.

Biologia moleculară a OSCC nu este încă pe deplin înțeleasă. Analizele moleculare ale OAC efectuate de Programul Atlas al genomului cancerului (TCGA) au arătat că OSCC este diferit din punct de vedere molecular de OAC. Pe baza acestor analize, OSCC are o asemănare mai evidentă cu alte tumori scuamoase precum carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului (SCCHN) decât cu OAC și, în consecință, OAC se aseamănă mai mult cu cancerul gastric decât cu OSCC. Carcinoamele cu celule scuamoase sunt diferite de adenocarcinoame în ceea ce privește alterările genetice, expresia genelor și profilurile de metilare ale ADN-ului. Au fost observate modificări frecvente ale regulatorilor ciclului celular, căilor RTK/RAS/PI(3)K și enzimelor de modificare a cromatinei în OSCC și modelele au fost diferite de cele ale OAC.

Prezentare clinică, diagnostic

Toți pacienții cu disfagie recentă, sângerare gastrointestinală, aspirație recurentă sau vărsături, scădere în greutate și/sau pierdere a poftei de mâncare trebuie să fie supuși unei endoscopii a intestinului superior. Aproximativ trei sferturi din toate OAC se găsesc în esofagul distal, în timp ce OSCC apar mai frecvent în esofagul proximal spre mediu. Diferențierea dintre OSCC și OAC are relevanță prognostică și clinică. Colorațiile imunohistochimice sunt recomandate în cancerelor slab definite și nediferențiate (G 3/4) conform OMS, pentru a realiza diferențierea între OSCC și OAC.

Aproximativ 50% dintre OAC sunt cancere avansate la nivel local sau locoregional la diagnostic și, astfel, vor fi supuse terapiei loco-regionale potențial curative. Ratele de supraviețuire la cinci ani pentru toți pacienții cu OAC au arătat îmbunătățiri modeste în ultimii 35 de ani, de la 5% în 1975 la aproximativ 20% pentru pacienții diagnosticați în 2004. Ratele de supraviețuire la cinci ani pentru boala avansată loco-regional tratată numai cu intervenție chirurgicală au fost în mod constant reduse, variind de la 6% la 26%.

Management și tratament

Managementul OAC necesită adesea o abordare multidisciplinară, cu decizii de tratament care implică expertiză chirurgicală, radiații și oncologie medicală. Recomandările ghidurilor de tratament pentru OAC se bazează pe rezultatele examenului histopatologic (de exemplu OSCC vs OAC).

Pacienții cu OSCC avansat sau metastatic sunt, în general, tratați cu intenție paliativă cu chimioterapie pentru a prelungi supraviețuirea și cu tratamente localizate, cum ar fi radioterapia (inclusiv radiații externe sau brahiterapie) sau terapii endoscopice, cum ar fi stenturile, pentru tratamentul simptomatic al obstrucției și disfagiei. Chimioterapia este de obicei oferită pacienților selectați cu o stare bună de performanță, deși valoarea sa terapeutică este mai puțin dovedită comparativ cu OAC, conform ghidurilor de practică clinică ESMO.

Chimioterapia citotoxică a rămas de mai mulți ani tratamentul de bază pentru OSCC avansat. În prima linie (1L), chimioterapiile combinate sunt utilizate în mod obișnuit. Deși există unele diferențe, liniile directoare globale sunt în general consecvente și recomandă combinarea unei fluoropirimidine (5-fluorouracil [5-FU] sau capecitabină) cu un agent de platină (cisplatină sau oxaliplatin).

Combinăția de cisplatină și fluorouracil este singura opțiune de chimioterapie care este susținută de datele dintr-un studiu randomizat de fază 2 în OSCC. În acest studiu care a fost efectuat în Europa, pacienții (n=88) cu OSCC local avansat sau metastatic au fost tratați cu cisplatină 100 mg/m², combinat cu 5-FU la o doză de 1000 mg/m² sub formă de perfuzie continuă din ziua 1-5 sau numai cu cisplatină.

Cisplatină în combinație cu 5-FU (vs cisplatină singură) a conferit o rată de răspuns de 35% (95% CI: 20, 54%) vs 19% (95% CI: 8, 35%) și supraviețuirea mediană de 7,6 vs 6,4 luni. Cisplatină poate fi înlocuită în practica clinică cu oxaliplatină datorită unui profil de siguranță mai favorabil, iar fluorouracilul poate fi înlocuit cu fluoropirimidine alternative, cum ar fi capecitabina. Acest lucru este încurajat de ghidurile internaționale de tratament, cum ar fi NCCN.

Descoperirile recente din studiul KEYNOTE 590 (urmărire mediană 10,8 luni) au arătat că inhibitorul punctului de control imun pembrolizumab în asociere cu chimioterapia în 1L a fost superior chimioterapiei pentru OS și PFS la pacienții cu adenocarcinom esofagian (EAC), OSCC local avansat/nerezecabil sau metastatic (73% din populația studiată) sau adenocarcinom GEJ de tip 1 Siewert. În cazul populației generale din KEYNOTE-590, OS mediană a fost de 12,4 luni (95% CI: 10,5, 14,0) față de 9,8 luni (95% CI: 8,8, 10,8) cu pembrolizumab plus chimioterapie vs chimioterapie (HR=0,73 [95% CI: 0,62, 0,86]), iar PFS mediană a fost de 6,3 luni (95% CI: 6,2, 6,9) față de 5,8 luni (95% CI: 5,0, 6,0), respectiv (HR=0,65 [95% CI: 0,55, 0,76]). Pe baza rezultatelor acestor studii, pembrolizumab (în combinație cu chimioterapie pe bază de platină și fluoropirimidină) a primit o decizie a Comisiei Europene în iunie 2021 pentru tratamentul 1L al carcinomului esofagian local avansat sau metastatic (inclusiv OSCC) care nu este supus rezecției chirurgicale, sau chimioradierea definitivă la pacienții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS≥10 (Keytruda II/97).

Nevoie medicală nesatisfăcută: OSCC reprezintă o boală agresivă cu prognostic slab; rata globală de supraviețuire relativă la 5 ani este < 20%. Timp de zeci de ani, chimioterapia pe bază de platină plus fluoropirimidină a fost singurul tratament recomandat de 1 L pentru OSCC avansat sau metastatic, cu o supraviețuire redusă (OS mediană < 1 an). În ciuda aprobării recente a pembrolizumab plus chimioterapie pentru tratamentul 1L al OSCC, există încă oportunități de a promova noi modalități și regimuri care îmbunătățesc supraviețuirea în acest cadru.

Cancerul esofagian: Ghid de practică clinică ESMO 2022 pentru diagnostic, tratament și urmărire

Pacienții cu cancer esofagian metastatic sau nerezecabil și care nu pot fi tratați cu chimioradioterapie (CRT) cu intenție curativă au un prognostic slab; supraviețuirea în studiile clinice a fost < 1 an; cu toate acestea, utilizarea inhibitorilor punctelor de control imun (ICI) în asociere cu chimioterapie (ChT) a îmbunătățit recent supraviețuirea pentru acest grup de pacienți. Tratamentul OAC avansat al esofagului și OGJ ar trebui să fie în conformitate cu CPG ESMO pentru cancerul gastric. Algoritmul propus pentru tratamentul OSCC este prezentat în Figura 1.

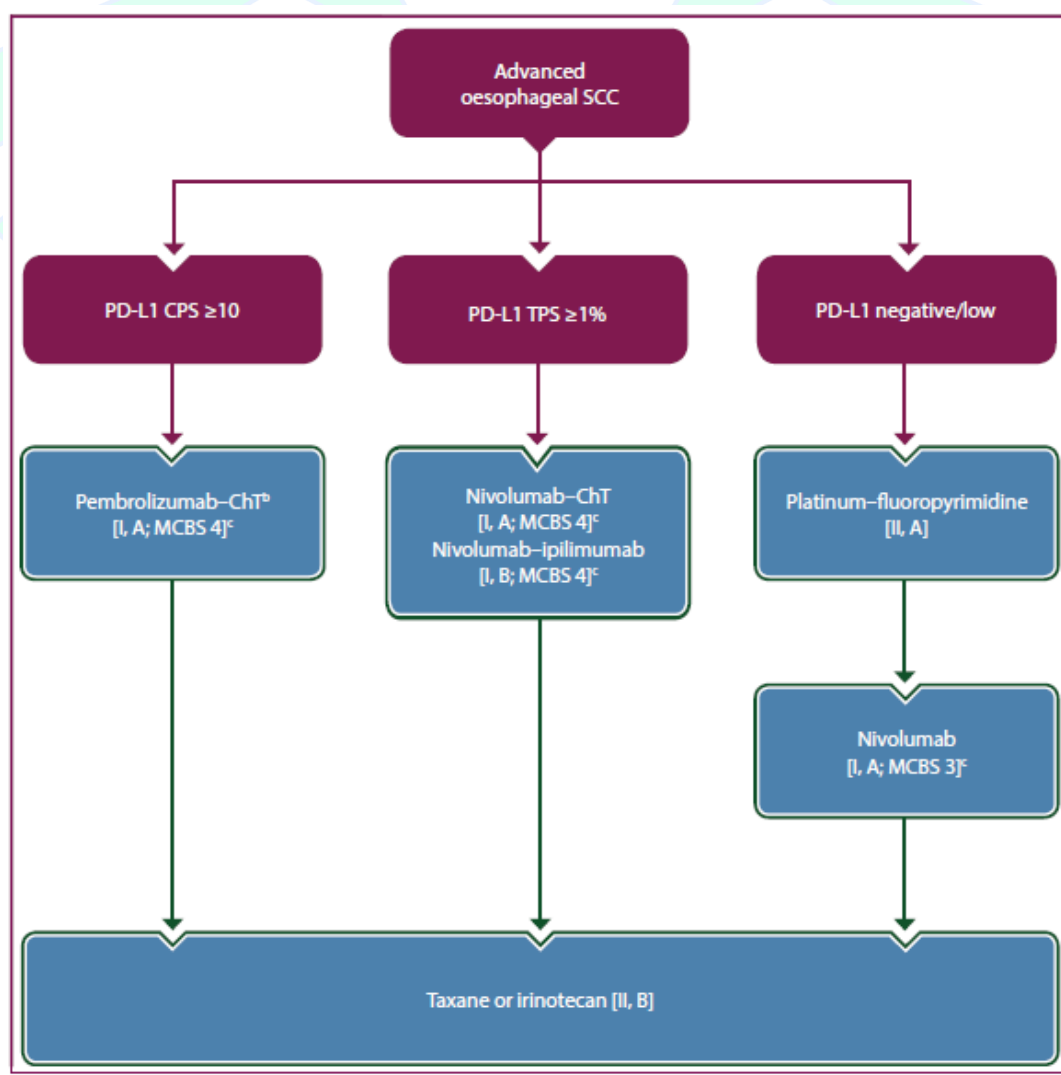


Figura 1. Algoritmul de tratament al OSCC avansat

Mov: categorii generale sau stratificare; albastru: terapie anticancer sistemică. AC, adenocarcinom; ChT, chimioterapie; CPG, Ghid de practică clinică; CPS, scor pozitiv combinat; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, amploarea scorului beneficiului clinic; OGJ, jonctiunea esofagogastrică; PDL1, ligand 1 de moarte programată; SCC, carcinom cu celule scuamoase; TPS, scor proporție tumorală.

^aPentru tratamentul cancerului OAC și OGJ, consultați ESMO CPG pentru cancerul gastric.

^bAprobarea EMA este pentru tumorile cu PD-L1 CPS ≥ 10, aprobarea FDA indiferent de expresia PD-L1.

^cESMO-MCBS v1.191 a fost folosit pentru a calcula scorurile pentru terapii/indicații aprobate de EMA sau FDA.

Recomandările ESMO 2022 pentru tratamentul de linia 1 al OSCC avansat

- ChT de primă linie cu un compus al platinei și fluoropirimidină este recomandată ca tratament standard pentru OSCC netratat [II, A]. Doza redusă oxaliplatin-capecitabină este o opțiune alternativă pentru pacienții care nu sunt potriviți pentru ChT cu doză completă [I, A].
- Pembrolizumab-ChT este recomandat pentru OSCC avansat, netratat. Cel mai mare beneficiu a fost obținut la pacienții cu PD-L1 și CPS ≥ 10 [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 4; Aprobarea EMA este pentru tumori cu PD-L1 și CPS ≥ 10 , aprobarea (FDA) este indiferent de expresia PD-L1].
- Nivolumab-ChT este recomandat la pacienții cu tumori care exprimă PD-L1 cu un TPS 1% [I, A; ESMO-MCBS scor v1.1: 4]. Nivolumab-ipilimumab poate fi recomandat, însă trebuie luată în considerare o rată de răspuns radiologic mai mică și un risc crescut de progresie precoce și deces la pacienții tratați fără ChT [I, B; ESMO-MCBS scor v1.1: 4].

Eficacitate și siguranță clinică – Studiul CA209648

Studiul CA209648 - studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie și cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie, ca primă linie de tratament.

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și a tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis, controlat cu comparator activ. Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu OSCC avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, netratat anterior. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1, iar expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacienții trebuiau să prezinte carcinom scuamos sau carcinom adenoscuamos de esofag, care nu se pretează la chimioradiație și/sau intervenție chirurgicală. A fost permisă terapia adjuvantă, neoadjuvantă sau definitivă anterioară, cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie, dacă s-a administrat ca parte a regimului cu scop curativ înainte de înrolarea în studiu. Pacienții care aveau scor inițial de performanță ≥ 2 , cei care aveau metastaze cerebrale care au fost simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare, sau pacienții cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia de est, comparativ cu restul Asiei, comparativ cu restul lumii), statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și de numărul de organe cu metastaze (≤ 1 comparativ cu ≥ 2).

În total, 970 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu ipilimumab ($n = 325$), nivolumab în asociere cu chimioterapie ($n = 321$), sau chimioterapie ($n = 324$). Dintre aceștia, 473 pacienți au



avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și 157 în brațul cu chimioterapie. **Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni, iar pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie li s-a administrat nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni în ziua 1 și ziua 15, fluorouracil 800 mg/m²/zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile) și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-a administrat fluorouracil 800 mg/m²/zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia.** Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. La pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie la care s-a oprit fie administrarea fluorouracil și/sau administrarea cisplatin, s-a permis continuarea administrării altor componente ale regimului de tratament.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 26-85), 8,2% având vârsta ≥ 75 ani, 81,8% dintre pacienți au fost de sex masculin, 73,1% au fost asiatici, iar 23,3% au fost caucazieni. **Pacienții au avut carcinom scuamos (98,9%) sau carcinom adenoscamos (1,1%) la nivelul esofagului, cu confirmare histologică. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45,2%) sau 1 (54,8%).**

Nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG, evaluate la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au inclus SG, SFP (conform evaluării de către BICR) și RRO (conform evaluării de către BICR) la toți pacienții randomizați. **Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.**

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 13,1 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG în cazul pacienților cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 1.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. SG mediană a fost de 13,70 luni (ÎI 95%: 11,24, 17,41) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu 9,07 luni (ÎI 95%: 7,69, 10,02) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,63; ÎI 95%: 0,49, 0,82). SFP mediană a fost de 4,04 luni (ÎI 95%: 2,40, 4,93) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu 4,44 luni (ÎI 95%: 2,89, 5,82) pentru

tratamentul cu chimioterapie (RR = 1,02; ÎI 95%: 0,77, 1,34). Prin urmare, nu au fost observate diferențe semnificative statistic în PFS, așa cum a fost evaluat de BICR (HR 1,02; 98,5% CI: 0,73, 1,43). Analiza PFS conform investigatorului a fost în concordanță cu analiza primară (HR 0,83; 95% CI: 0,64, 1,07). Analizele de sensibilitate, inclusiv PFS pe BICR care ține cont de evaluarea la/după terapia ulterioară (HR 0,85; 98,5% CI: 0,63, 1,15), au fost în general în conformitate cu analiza primară.

RRO a fost de 35,4% (ÎI 95%: 28,0, 43,4) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu 19,7% (ÎI 95%: 13,8, 26,8) pentru tratamentul cu chimioterapie.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, sunt prezentate în Figura 2.

Tabelul nr.1. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648) la care s-a administrat nivolumab + ipilimumab vs ChT

	nivolumab + ipilimumab (n = 158)		chimioterapie^a (n = 157)
Supraviețuirea generală			
Evenimente	106 (67,1%)		121 (77,1%)
Riscul relativ (ÎI 98,6%) ^b		0,64 (0,46, 0,90)	
Valoarea p ^c		0,0010	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	13,70 (11,24, 17,02)		9,07 (7,69, 9,95)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni ^d	57,1 (49,0, 64,4)		37,1 (29,2, 44,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii^e			
Evenimente	123 (77,8%)		100 (63,7%)
Riscul relativ (ÎI 98,5%) ^b		1,02 (0,73, 1,43)	
Valoarea p ^c		0,8958	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	4,04 (2,40, 4,93)		4,44 (2,89, 5,82)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni ^d	26,4 (19,5, 33,9)		10,5 (4,7, 18,8)
Rata generală de răspuns, n (%)^e			
(ÎI 95%)	56 (35,4) (28,0, 43,4)		31 (19,7) (13,8, 26,8)
Răspuns complet	28 (17,7)		8 (5,1)
Răspuns parțial	28 (17,7)		23 (14,6)
Durata răspunsului^e			
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	11,83 (7,10, 27,43)		5,68 (4,40, 8,67)
Interval	1,4 ⁺ , 34,5 ⁺		1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

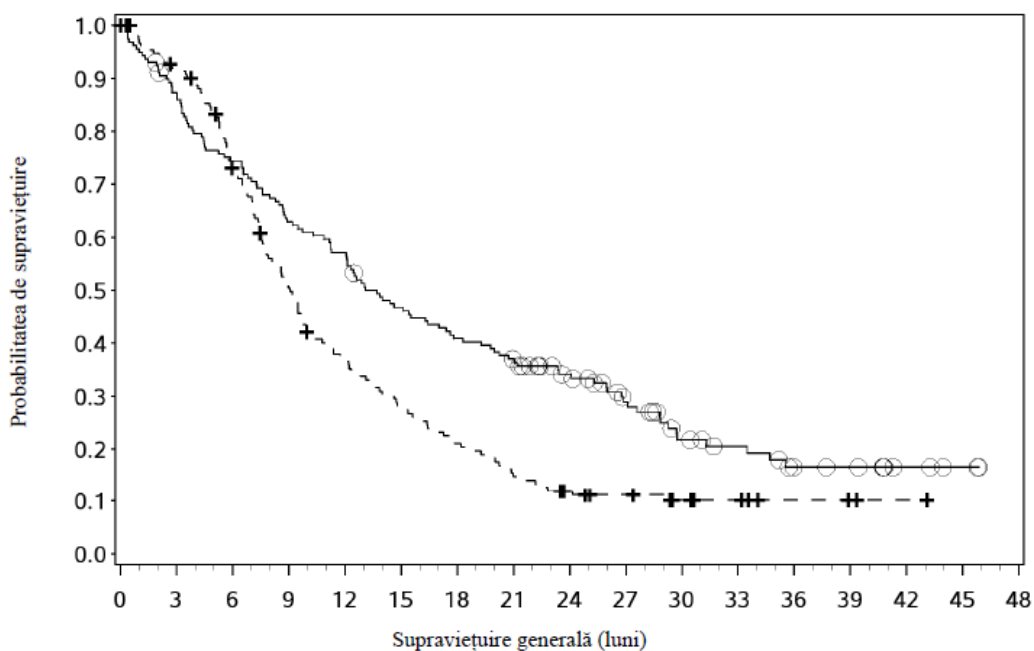
^a Fluorouracil și cisplatin.

^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

^c Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.

^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Conform evaluării de către BICR.



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

158 136 116 98 89 72 63 55 43 31 20 16 10 9 4 2 0

Chemioterapie

157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0 0

—○— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 119/158), valoare mediană și ÎI 95%: 13,70 (11,24, 17,41)

---+--- Chemioterapie (evenimente: 130/157), valoare mediană și ÎI 95%: 9,07 (7,69, 10,02)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Fig. 2. Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au inclus SG, SFP (conform evaluării de către BICR) și RRO (conform evaluării de către BICR) la toți pacienții randomizați. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,9 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG și a SFP în cazul pacienților cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabel nr.2. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648) la care s-a administrat nivolumab + ChT comparativ cu ChT

	nivolumab + chimioterapie (n = 158)		chimioterapie^a (n = 157)
Supraviețuirea generală			
Evenimente	98 (62,0%)		121 (77,1%)
Riscul relativ (ÎI 99,5%) ^b		0,54 (0,37, 0,80)	
Valoarea p ^c		< 0,0001	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	15,44 (11,93, 19,52)		9,07 (7,69, 9,95)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni ^d	58,0 (49,8, 65,3)		37,1 (29,2, 44,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii^e			
Evenimente	117 (74,1%)		100 (63,7%)
Riscul relativ (ÎI 98,5%) ^b		0,65 (0,46, 0,92)	
Valoarea p ^c		0,0023	
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	6,93 (5,68, 8,34)		4,44 (2,89, 5,82)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni ^d	25,4 (18,2, 33,2)		10,5 (4,7, 18,8)
Rata generală de răspuns, n (%)^e			
(ÎI 95%)	84 (53,2)		31 (19,7)
	(45,1, 61,1)		(13,8, 26,8)
Răspuns complet	26 (16,5)		8 (5,1)
Răspuns parțial	58 (36,7)		23 (14,6)
Durata răspunsului^e			
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	8,38 (6,90, 12,35)		5,68 (4,40, 8,67)
Interval	1,4 ⁺ , 34,6		1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

^a Fluorouracil și cisplatin.

^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

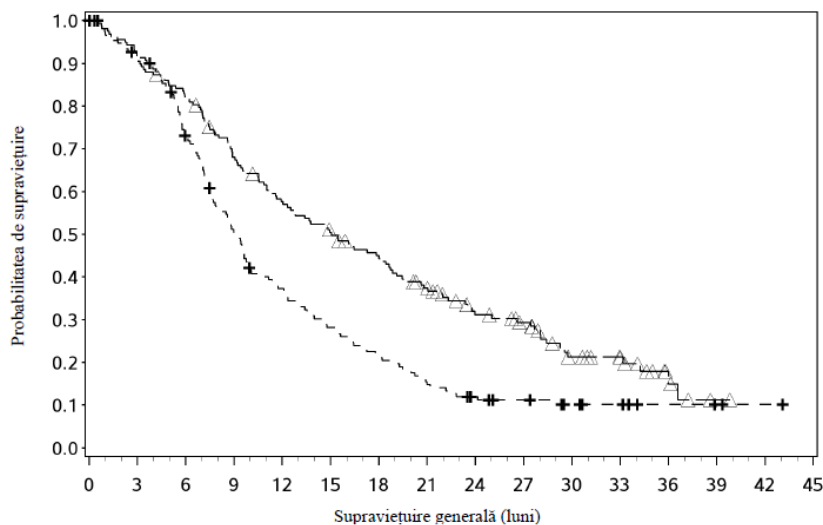
^c Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.

^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Conform evaluării de către BICR.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. SG mediană a fost de 15,05 luni (ÎI 95%: 11,93, 18,63) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 9,07 luni (ÎI 95%: 7,69, 10,02) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,59; ÎI 95%: 0,46, 0,76). SFP mediană a fost de 6,93 luni (ÎI 95%: 5,68, 8,35) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 4,44 luni (ÎI 95%: 2,89, 5,82) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,66; ÎI 95%: 0,50, 0,87). RRO a fost de 53,2% (ÎI 95%: 45,1, 61,1) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 19,7% (ÎI 95%: 13,8, 26,8) pentru tratamentul cu chimioterapie.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG și pentru SFP, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, sunt prezentate în Figurile 3 și 4.

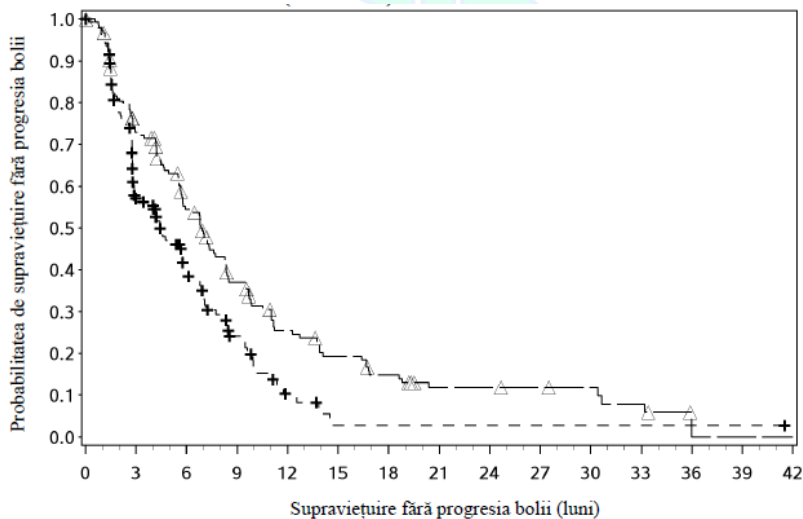


Număr de subiecți la risc

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Nivolumab + chimioterapie	158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0
Chimioterapie	157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0

--△-- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 118/158), valoare mediană și Î 95%: 15,05 (11,93, 18,63)
 --+-- Chimioterapie (evenimente: 130/157), valoare mediană și Î 95%: 9,07 (7,69, 10,02)
 Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Fig.3. Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale ≥ 1% (CA209648)



Număr de subiecți la risc

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Nivolumab + chimioterapie	158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Chimioterapie	157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

--△-- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 123/158), valoare mediană și Î 95%: 6,93 (5,65, 8,35)
 --+-- Chimioterapie (evenimente: 101/157), valoare mediană și Î 95%: 4,44 (2,89, 5,82)
 Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Fig.4. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale ≥ 1% (CA209648)

Toleranță

În cadrul studiului CA209648, 98,1% dintre subiecții din brațul nivo + ipi și 99% din brațul chimio au raportat reacții adverse (EA) de orice tip. Cele mai frecvente reacții adverse în brațul nivo + ipi au fost greață și pirexie (22,4% fiecare), diaree și anemie (22,0% fiecare), erupții cutanate (21,7%), constipație (20,5%) și neoplasme (20,2%). EA de gradul 3-4 au fost raportate de 59,6% dintre subiecții din brațul nivo + ipi, comparativ cu 54,3% dintre subiecții din brațul chimio.

EA datorate tratamentului au fost raportate mai frecvent în brațul chimio (79,5% vs. 90,5%), fiind cele mai frecvente evenimente în brațul nivo + ipi: erupții cutanate (17,1%) și prurit și hipotiroidism (13,4% fiecare).

EA grave (SAE) au fost observate la 66,5% dintre subiecții din brațul nivo + ipi, comparativ cu 42,1% din brațul chimio și aceleași diferențe au fost observate pentru SAE datorate medicamentelor (32% față de 16,1%). Cele mai frecvente SAE datorate medicamentelor raportate în brațul nivo + ipi au fost pneumonita (3,7%), funcția hepatică anormală (2,5%) și insuficiența suprarenală (2,2%). Au fost 5 (1,6%) subiecți decedați, pentru care motivul principal al decesului a fost înregistrat ca toxicitate datorată medicamentului de studiu în brațul nivo + ipi și 4 (1,3%) subiecți în brațul chimio.

Evenimentele adverse mediate imun (IMAE) observate au fost în conformitate cu alte indicații terapeutice deja aprobate pentru nivolumab și ipilimumab.

Proporția subiecților cu reacții adverse care au dus la întreruperea tratamentului a fost similară în ambele brațe de tratament (25,2% față de 25,3%). De asemenea, pentru reacțiile adverse datorate medicației care au condus la întreruperea tratamentului, a fost observată aceeași tendință (17,7% față de 19,4%).

Justificarea CHMP referitoare la aprobarea indicației finale pentru asocierea Nivo + Ipi

Asocierea Nivo + Ipi este în prezent aprobată într-o varietate de tipuri de tumori (NSCLC, melanom, RCC, MSI-H/dMMR CRC).

DAPP susține că nici nivolumab, nici ipilimumab în monoterapie nu sunt de așteptat să îmbunătățească eficacitatea chimioterapiei. Totuși, această afirmație se bazează pe datele de eficacitate din studiile efectuate într-un cadru diferit (adică linii ulterioare de OSCC sau cancer gastric și chiar NSCLC scuamos) și, ca urmare, nu se știe dacă s-ar fi putut obține rezultate diferite (mai bune) cu nivolumab ca monoterapie la pacienții naivi tratați cu cancer esofagian. Nivolumab, ca monoterapie, este aprobat în prezent la pacienții cu OSCC, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidină și platină. Pentru a susține contribuția ipilimumab la asociere, au fost furnizate date comparative de eficacitate (descriptive) ale brațului nivo+chimio (care a demonstrat superioritate față de chimio) comparativ cu brațul nivo+ipi. Datele de eficacitate nu arată diferențe între nivo+ipi vs. nivo+chemo în OS (HR 1,04; IC 95%: 0,86, 1,26). Conform unei analize exploratorii a OS este de așteptat un beneficiu mai mare cu nivo+ipi după primele 4 luni de tratament. Cu toate acestea, ORR a fost mai mare în brațul nivo+chimio comparativ cu nivo+ipi (47,4% vs. 27,7%), deși DoR este mai mare cu nivo+ipi (8,18 luni chimio vs. 11,07 luni nivo+ipi).

Luând în considerare toate aceste argumente, contribuția nivolumabului poate fi considerată demonstrată pe baza rezultatelor brațului nivo+chimio comparativ cu chimioterapie. În plus, și după cum s-a menționat mai sus, rezultatele OS sunt consecvente între ambele combinații (adică nivo+ipi și nivo+chimio), putând susține, de asemenea, că contribuția ipilimumab poate fi considerată stabilită.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Conform notificării de pe site-ul HAS, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG nu a depus solicitare de evaluare pentru medicamentul cu DC OPDIVO și DCI NIVOLUMABUM pentru indicația de la punctul 1.9.

NICE/SMC

Pe site-ul NICE nu este publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC OPDIVO (DCI NIVOLUMABUM) pentru indicația de la punctul 1.9.

Conform informațiilor de pe site-ul SMC, în absența unei solicitări din partea titularului autorizației de introducere pe piață, DC OPDIVO (DCI NIVOLUMABUM) nu este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS SCOTLAND (SMC 2620/04.08.2023).

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A22-99/28.09.2022 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al nivolumab + ipilimumab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), 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 adițional

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Pacienți adulți cu carcinom scuamos avansat nerezecabil^b, recidivat sau metastatic al esofagului cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale $\geq 1\%$; Tratament de primă linie</i>	<i>Cisplatin^c în combinație cu 5-fluorouracil</i>	<i>Dovada unui beneficiu adițional semnificativ^d</i>

- a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.
b. Conform criteriilor de includere ale studiului CheckMate 648, G-BA presupune, referitor la indicația depusă, că tratamentul curativ cu radiochimioterapie definitivă nu este o opțiune pentru pacienții cu carcinom nerezecabil.
c. G-BA presupune că chimioterapia care conține cisplatină este potrivită pentru pacienți.
d. Doar pacienții cu un PS ECOG de 0 sau 1 au fost incluși în studiul CheckMate 648. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu ECOG PS ≥ 2 . Conform informațiilor despre produs, medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului terapiei nivolumab în asociere cu ipilimumab înainte de a începe tratamentul la pacienții cu factori prognostici mai puțin favorabili și/sau cu o evoluție agresivă a bolii.

Decizia G-BA publicată la data de 25.11.2022 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu nivolumab + ipilimumab în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian cu celule scuamoase avansat, recidivat sau metastatic, nerezecabil, cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale $\geq 1\%$ la adulți, este astfel:

Terapia comparativă adecvată: cisplatină în asociere cu 5-fluorouracil.

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al nivolumab în asociere cu ipilimumab în comparație cu cisplatină în asociere cu 5-fluorouracil: **dovada unui beneficiu adițional considerabil.**

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

Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total, în 9 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Cipru, Cehia, Finlanda, Germania, Grecia, Polonia și Suedia.

Subliniem faptul că DETM nu a găsit dovezi referitoare la rambursarea DCI NIVOLUMABUM pentru indicația de la punctul 1.9 în Marea Britanie.

Precizare DETM

Solicitantul Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL a depus la dosar autorizația studiului clinic desfășurat pe teritoriul României și raportul final al acestuia, pentru medicamentul OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, respectiv:

1. Autorizația nr.21605/26.10.2018 pentru desfășurarea studiului clinic Protocol nr. CA209-648 (Nr. EudraCT: 2016-001514-20) intitulat:

„A Randomized Phase 3 Study of Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Combined with Fluorouracil plus Cisplatin versus Fluorouracil plus Cisplatin in Subjects with Unresectable Advanced, Recurrent or Metastatic Previously Untreated Esophageal Squamous Cell Carcinoma”.

Studiul s-a desfășurat în 4 centre de investigație din România.

Rezultatele de eficacitate și siguranță ale studiului clinic CA209648 au fost prezentate anterior.

4. COSTURILE TERAPIEI

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

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurății, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceleași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.**

Solicitantul a ales ca și comparator asocierea fluoropirimidine + compuși ai platinei, cu mențiunea că impactul bugetar nu se poate calcula datorită multiplelor scheme de tratament și medicamente generice cu preț aprobat în CANAMED.

Conform RCP Fluorouracil Accord, acesta este indicat în tratamentul cancerului esofagian avansat (6). DCI FLUOROURACILUM este inclus în HG 720/2008 actualizat, în Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie, fără o adnotare specifică, prin urmare, conform Legii nr.95/2006, Art.241, punctul 4, pentru medicamentele care nu au protocol terapeutic, prescrierea se face cu respectarea indicațiilor, dozelor și contraindicațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului.

RCP Fluorouracil Accord face următoarele recomandări în tratamentul cancerului esofagian:

„5-Fluorouracilul este utilizat de obicei în asociere cu cisplatină, sau cu cisplatină și epirubicină, sau cu epirubicină și oxaliplatină. Doza variază între 200-1000 mg/m² suprafață corporală pe zi, administrate prin perfuzie intravenoasă continuă timp de câteva zile și repetată ciclic în funcție de schema de tratament”.

Menționăm faptul că, DCI CISPLATINUM și DCI OXALIPLATINUM nu au autorizată indicația cancer esofagian avansat, prin urmare nu există o doză recomandată de tratament în cazul acestei indicații, conform RCP-urilor acestora (8;9).

Luând în considerare argumentele prezentate anterior, DETM consideră că asocierea DCI FLUOROURACILUM și DCI CISPLATINUM corespunde definiției comparatorului, asociere care a fost utilizată și în brațul comparator al studiului clinic CA209648, pentru care se vor utiliza în calculul costurilor terapiei dozele care au fost administrate în cadrul acestui studiu.

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

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”**,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru **5 ani calendaristici, pentru întreaga schema terapeutică.**

Prețurile medicamentelor utilizate în calculul costurilor terapiei conform OMS nr. 2408/19.07.2023 (CANAMED) publicat în MO nr. 1.178/27.12.2023 și OMS/CNAS nr. 1605/875/2014 (ORDIN privind aprobarea modului de calcul, a listei denumirilor comerciale și a prețurilor de decontare ale medicamentelor care se acordă bolnavilor în cadrul programelor naționale de sănătate și a metodologiei de calcul al acestora) publicat în M.Of. Nr. 1.123/13.12.2023 sunt prezentate în tabelul nr. 4 de mai jos.

Tabel nr. 4. Prețurile medicamentelor utilizate în calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)
Nivolumabum	OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie x 1 fl x 4 ml (40 mg)	2161,02	2161,02
Nivolumabum	OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie x 1 fl x 12 ml (120 mg)	6587,95	6587,95
Ipilimumabum	YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie x 1 fl x 10 ml (50 mg)	14380,85	14380,85
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord 50 mg/ml sol.inj./perf.	Cutie x 1 fl x 50 ml (2500 mg)	42,23	42,23
Cisplatinum	Cisplatin Accord 1 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x 100 ml (100 mg)	90,75	90,75

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

Calculul costurilor terapiei

Conform informațiilor de pe site-ul Worlddata.info (12), valorile medii ale înălțimii și greutateii pentru populația din România sunt următoarele: $\hat{I} = 1,77$ m; $G = 85,1$ kg (pentru bărbați), cu o valoare a suprafeței corporale Sc corespunzătoare, $Sc = 2,024$ m².

Precizăm faptul că, calculul costurilor terapiei cu Opdivo în asociere cu Yervoy se va efectua pentru 2 ani calendaristici, conform recomandărilor RCP și a duratei de administrare a acestei asocieri terapeutice în studiul clinic CA209648. În cazul comparatorului, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o durată de 5 ani calendaristici (Pentru cancerul esofagian avansat, RCP Fluorouracil Accord prevede administrarea ciclurilor de tratament în funcție de tolerabilitatea pacientului, respectiv nu limitează numărul de cicluri de tratament).

Calculul costurilor terapiei cu Opdivo + Yervoy

Opdivo

Administrare: 3 mg/kg la 2 săptămâni, timp de 2 ani.

Pentru un pacient cu $Sc = 2,024$ m² sunt necesare 255 mg Nivo: 2 fl x 12 ml + 1 fl x 4 ml.

Cost terapie 2 ani: 2×26 administrări x (2 fl x 12 ml + 1 fl x 4 ml) = $52 \times (2 \times 6587,95 + 2161,02) = \mathbf{797.519,84}$ lei

Administrare: 360 mg la 3 săptămâni (3 fl x 120 mg)

Cost terapie 2 ani: 34 adm x 3 x 6587,95 = 671.970,9 lei.

Yervoy

Administrare: 1 mg/kg la 6 săptămâni, timp de 2 ani.

Cost terapie 2 ani: 17 adm x 2 fl x 50 mg = $17 \times 2 \times 14380,85 = \mathbf{488.948,9}$ lei

Cost total terapie 2 ani Nivo + Ipi: **1.286.468,74 lei**

Calculul costurilor terapiei cu Fluorouracil Accord + Cisplatin Accord

Fluorouracil Accord

Administrare: 800 mg/m² timp de 5 zile consecutive ale unui ciclu de 4 săptămâni.

Pentru un pacient cu $Sc = 2,024$ m² sunt necesare 1619,2 mg, respectiv 5 fl x 50 ml/ciclu.

Cost terapie 5 ani: 65 cicluri x 5 x 42,23 = **13.724,75 lei.**

Cisplatin Accord

Administrare: 80 mg/m² în ziua 1 a unui ciclu de 4 săptămâni.

Pentru un pacient cu $Sc = 2,024$ m² sunt necesare 161,92 mg, respectiv 2 fl x 100 ml/ciclu.

Cost terapie 5 ani: 65 cicluri x 2 x 90,75 = **11.797,50 lei.**

Cost total terapie 5 ani: **25.522,25 lei.**

Tabel nr. 5: Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Cost terapie 2 ani (lei)	Cost terapie 5 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
Nivolumabum + Ipilimumabum	Opdivo + Yervoy	1.286.468,74	-	+ 4940,57
Fluorouracilum + Cisplatinum	Fluorouracil Accord + Cisplatin Accord	-	25.522,25	-

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

Calculul costurilor terapiei relevă un impact bugetar pozitiv mai mare de 3% pentru asocierea Nivolumab + Ipilimumab față de comparator, per pacient, pe durata de timp luată în considerare pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
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	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.5. 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: (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	45*
4. Costurile terapiei	
4.3. 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	0
TOTAL	65

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 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 punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZII

- Cancerul esofagian reprezintă o boală gravă care pune viața pacienților în pericol.
- OPDIVO în asociere cu ipilimumab reprezintă un tratament cu intenție curativă, **de primă linie** al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la pacienții adulți.
- Raportul beneficiu/risc este unul important.
- Datele obiectivelor primare de eficacitate ale studiului CA209648 (PD-L1 \geq 1%), respectiv rezultatele OS (rata de evenimente 67,1% nivo+ipi vs. 77,1% chimio) au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic în favoarea brațului

nivo+ipi față de brațul chimio (HR 0,64; 98,6% CI: 0,46, 0,90). Mediana OS a fost de 13,70 (95% CI: 11,24; 17,02) luni în grupul nivo+ipi și 9,07 (95% CI: 7,69; 9,95) luni în grupul chimio. În ceea ce privește PFS (rata de evenimente 77,8% nivo+ipi vs. 63,7% chimio) nu au fost observate diferențe semnificative statistic între brațele de tratament (HR 1,02; 98,5% CI: 0,73, 1,43). Mediana PFS a fost de 4,04 (95% CI: 2,40, 4,93) luni și 4,44 (95% CI: 2,89, 5,82) luni, în grupurile nivo+ipi și, respectiv, chimio.

- Din punct de vedere al siguranței, combinația nivo + ipi se caracterizează printr-o toxicitate substanțială, cu o rată mai mare de SAE în comparație cu chimioterapia. Cele mai frecvent raportate EA datorate terapiei cu nivo+ipi au fost erupțiile cutanate, pruritul și hipotiroidismul. După cum era de așteptat, anumite EA, IMAE (evenimentele adverse mediate imun) și OESI (alte evenimente de interes deosebit) au fost raportate frecvent cu această asocieră, în special în ceea ce privește reacțiile adverse endocrine, hepatice, pulmonare și cutanate. Cu toate acestea, în general, profilul de siguranță este în conformitate cu profilul de siguranță deja cunoscut al acestei asocieri.

- Pe baza analizelor exploratorii post-hoc, autoritatea europeană de reglementare a inclus un avertisment corespunzător în informațiile de specialitate, respectiv medicii trebuie să țină cont de debutul întârziat al efectului terapeutic al asocierii nivolumab + ipilimumab (încrucișarea curbelor Kaplan-Meier la aproximativ 6 luni), înainte de a trata pacienții cu factori prognostici mai puțin favorabili și/sau un curs agresiv al bolii.

În 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 carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți*” 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru 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 carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți*”.



Referințe bibliografice:

1. RCP OPDIVO ([Opdivo, nivolumab \(europa.eu\)](http://Opdivo.nivolumab.europa.eu))
2. EPAR OPDIVO ([Opdivo; INN-nivolumab; Yervoy; INN-ipilimumab \(europa.eu\)](http://Opdivo; INN-nivolumab; Yervoy; INN-ipilimumab.europa.eu))
3. ESMO 2022 ([Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ \(annalsofoncology.org\)](http://Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ (annalsofoncology.org)))
4. Raport evaluare IQWiG ([A22-99 - Nivolumab - Addendum zum Auftrag A22-55 - Version 1.0 \(iqwiq.de\)](http://A22-99 - Nivolumab - Addendum zum Auftrag A22-55 - Version 1.0 (iqwiq.de)))
5. DECIZIE G-BA ([Beschluss \(q-ba.de\)](http://Beschluss (q-ba.de)))
6. RCP FLUOROURACIL ACCORD ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_12866_18.12.19.pdf](http://www.anm.ro/ / RCP/RCP_12866_18.12.19.pdf))
7. RCP EPISINDAN ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10049_20.06.17.pdf](http://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10049_20.06.17.pdf))
8. RCP CISPLATINĂ ACCORD ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_8982_19.05.16.pdf](http://www.anm.ro/ / RCP/RCP_8982_19.05.16.pdf))
9. RCP OXALIPLATIN ACCORD ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10763_25.05.18.pdf](http://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10763_25.05.18.pdf))
10. [Nivolumab with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma \(nice.org.uk\)](http://Nivolumab with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (nice.org.uk))
11. SMC ([In Confidence \(scottishmedicines.org.uk\)](http://In Confidence (scottishmedicines.org.uk)))
12. [Average height for men and women worldwide \(worlddata.info\)](http://Average height for men and women worldwide (worlddata.info))
13. RCP YERVOY ([Yervoy, ipilimumab \(europa.eu\)](http://Yervoy, ipilimumab (europa.eu)))

Raport finalizat în data de: 23.01.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu