



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

**INDICAȚIE: în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al
carcinomului hepatocelular nerezecabil sau avansat, la adulți**

Data depunerii dosarului

01.04.2026

Numărul dosarului

24110

Punctaj: 85

(INCLUDERE CONDIȚIONATĂ)

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, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	10 mg/ml
Calea de administrare	administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 4ml (40 mg conc. pt. sol. perf.) cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10ml (100 mg conc. pt. sol. perf.) cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12ml (120 mg conc. pt. sol. perf.)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat:

Mărimea ambalajului	OPDIVO 10 mg/ml x 4 ml (40 mg)	OPDIVO 10 mg/ml x 10 ml (100 mg)	OPDIVO 10 mg/ml x 12 ml (120 mg)
Concentrație	40 mg/flac.	100 mg/flac.	120 mg/flac.
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	2.233,88 lei	5.765,41 lei	6.556,68 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	2.233,88 lei	5.765,41 lei	6.556,68 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică:

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular nerezecabil sau avansat, la adulți.

Doze și mod de administrare

Doze

Carcinom hepatocelular (CHC)

Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab, urmat de nivolumab în monoterapie, pentru CHC

	Faza de asociere, pentru până la 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie*
Nivolumab	1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute Prima doză trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab
Ipilimumab	3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pe durata a 30 minute	-

***Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia.**

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**).

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 alte medicamente. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 1. Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu alte medicamente, se va consulta RCP-ul acestor alte medicamente administrate în asociere pentru informații privind dozele.

Tabelul 1 Recomandări privind modificarea tratamentului cu OPDIVO sau cu OPDIVO în asociere

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 3 OPDIVO+ipilimumab ^a	Se oprește definitiv tratamentul
	Diaree sau colită de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul

Hepatită mediată imun, la pacienții fără CHC	Creștere de grad 2 a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau bilirubinei totale	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatită mediată imun, la pacienții cu CHC NOTĂ: pentru pacienții cu RCC tratați cu OPDIVO în asociere cu cabozantinib, care prezintă creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, vezi recomandările privind dozele în continuarea acestui tabel.	Dacă valoarea serică a AST/ALT este în limite normale la momentul inițial și crește la o valoare > 3 și ≤ 10 ori LSVN sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 1 și ≤ 3 ori LSVN și crește la o valoare > 5 și ≤ 10 ori LSVN Sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 3 și ≤ 5 ori LSVN și crește la o valoare > 8 și ≤ 10 ori LSVN.	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Valoarea serică a AST/ALT crește la > 10 ori LSVN sau Valoarea bilirubinei totale crește la > 3 ori LSVN	Se oprește definitiv tratamentul
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se oprește definitiv tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	Hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală ^b în condițiile absenței simptomelor
	Hipotiroidism de grad 4 Hipertiroidism de grad 4 Hipofizită de grad 4 Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4 Diabet zaharat de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Reacții adverse cutanate mediate imun	Erupții cutanate tranzitorii de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Erupții cutanate tranzitorii de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică	Se oprește definitiv tratamentul

	toxică (NET)	
Miocardită mediată imun	Miocardită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei ^c
	Miocardită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	De grad 3 (primul eveniment)	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele
	De grad 4 sau recurente de grad 3; de grad 2 sau 3 persistente în pofida modificării tratamentului; imposibilitatea scăderii dozei de corticosteroid la 10 mg prednison sau echivalent pe zi	Se oprește definitiv tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Versiunea 4.0 (NCI-CTCAE v4).

a În timpul administrării celei de-a doua faze de tratament (monoterapie cu nivolumab) în urma tratamentului asociat, se oprește definitiv tratamentul în cazul în care survin diaree sau colită de grad 3.

b Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată la pct. 4.4 din RCP.

c Siguranța reinițierii tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab la pacienții care au avut anterior miocardită mediată imun nu este cunoscută.

Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmâneze cardul 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.

Grupe speciale de pacienți

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 sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

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 sau cu LH clasic netratat anterior și a copiilor și adolescenților cu vârsta de 5 ani și peste, cu LH clasic recidivat sau refractar.

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 μ m.

OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

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

Când se administrează în asociere cu ipilimumab și/sau chimioterapie, OPDIVO trebuie administrat primul urmat de administrarea ipilimumab (dacă este cazul) și apoi de chimioterapie în aceeași zi, cu excepția administrării în asociere cu AVD la pacienții cu LH clasic netratat anterior. Când se administrează în asociere cu AVD, doxorubicina, vinblastina și dacarbazina trebuie administrate primele, urmate de OPDIVO în aceeași zi. Când se administrează în asociere cu brentuximab vedotin, pentru Ciclul 1, brentuximab vedotin trebuie administrat în Ziua 1, iar OPDIVO în Ziua 8. Pentru Ciclurile 2-6, OPDIVO trebuie administrat la cel puțin 30 minute după finalizarea perfuziei de brentuximab vedotin în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania 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 hepatocelular nerezecabil sau avansat, la adulți*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 4 din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Compania a depus în cadrul documentației autorizația de studii clinice și raportul care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic CA2099DW: *A RANDOMIZED, MULTI-CENTER, PHASE 3 STUDY OF NIVOLUMAB IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB COMPARED TO SORAFENIB OR LENVATINIB AS FIRST-LINE TREATMENT IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA* (EudraCT nr:2019-000252-34).

În România, studiul s-a desfășurat în 4 centre: SC Oncocenter Oncologie Clinică SRL Timișoara, Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL Craiova, Institutul Clinic Fundeni București, Institutul Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca.

Carcinomul hepatocelular

Cancerul hepatic primar este al șaselea cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial și a treia cauză principală de deces asociat cancerului, cu aproximativ 906.000 de cazuri noi și 830.000 de decese în anul 2020. Carcinomul hepatocelular (CHC) este cea mai frecvent raportată formă de cancer hepatic primar, reprezentând aproximativ 75%–85% dintre cazuri.

Incidența CHC crește progresiv odată cu înaintarea în vârstă în toate populațiile, atingând un vârf în jurul vârstei de 70 de ani; în majoritatea regiunilor, incidența și mortalitatea sunt de 2-3 ori mai mari la bărbați comparativ cu femeile.

Europa contribuie cu aproximativ 9,7% din incidența globală a CHC, însă ratele de incidență și factorii de risc variază în funcție de regiune. În Europa de Sud se înregistrează rate standardizate în funcție de vârstă de 6,7 cazuri la 100.000 de persoane pentru CHC asociat infecțiilor virale, iar în regiunea Europei Centrale/de Est rate standardizate de 4,3 cazuri la 100.000 de persoane pentru CHC fără etiologie virală.

Principalii factori de risc pentru CHC sunt: infecția cronică cu virusul hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic C (VHC), consumul de alimente contaminate cu aflatoxine, consumul excesiv de alcool, excesul ponderal, diabetul zaharat de tip 2, fumatul.

Factorii de risc predominanți diferă de la o regiune la alta, fapt reflectat în variațiile geografice ale incidenței CHC. Cele mai ridicate rate de incidență sunt observate în Asia de Est și Africa Subsahariană, în timp ce rate mai scăzute sunt raportate în Europa și America de Nord.

CHC apare, de obicei, în contextul cirozei hepatice, determinată de infecții cronice cu VHB sau VHC, consum de alcool, steatohepatită asociată disfuncției metabolice sau tulburări metabolice precum obezitatea ori diabetul zaharat.

Ciroza reprezintă principalul factor de risc pentru CHC; după instalarea cirozei, incidența anuală a CHC variază între 1% și 18%, iar aproximativ o treime dintre aceste persoane vor dezvolta CHC pe parcursul vieții. În țările occidentale, etiologiile non-virale, împreună cu infecția cu VHC, reprezintă principalii factori de risc pentru CHC.

Prevalența obezității și a diabetului zaharat de tip 2 a crescut semnificativ în ultimele decenii, determinând creșterea incidenței bolii ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) și a steatohepatitei non-alcoolice (NASH), afecțiuni care pot evolua către fibroză și ciroză și, în final, către CHC.

Se consideră că proporția cazurilor de CHC asociate cu NAFLD/NASH este probabil subestimată, iar incidența acestora este estimată să crească în viitor, putând depăși alte cauze etiologice în anumite regiuni ale lumii. O proporție semnificativă dintre pacienții cu CHC asociat NAFLD/NASH nu prezintă dovezi histologice de ciroză hepatică.

Mecanismele normale de toleranță imună ale ficatului sunt probabil implicate în apariția inflamației hepatice cronice sau a procesului de carcinogeneză. Expunerea prelungită a sistemului imun la antigene patologice prezentate

la nivel hepatic poate determina o suprimare activă a răspunsului imun, favorizând instalarea unei stări de toleranță imunologică față de agenții patogeni sau față de celulele tumorale.

Carcinomul hepatocelular exploatează mecanismele de toleranță imună periferică pentru a evita răspunsurile imune mediate celular, permițând astfel dezvoltarea și progresia tumorală. Răspunsurile inflamatorii hepatice cronice reprezintă principalul factor de risc pentru dezvoltarea tumorilor hepatice.

În plus, la pacienții cu CHC a fost observată o expresie crescută a unor populații celulare cu rol imunosupresor, precum: limfocitele T reglatoare, celulele supresoare derivate din linia mieloidă (MDSC – myeloid-derived suppressor cells), precum și a unor molecule de semnalizare inhibitoare, cum sunt CTLA-4 și PD-1.

Aceste modificări au fost descrise în studiile lui Gao et al. (2009), Hato et al. (2014) și Pardee și Butterfield (2012) și sunt asociate suplimentar cu infecțiile cu virus hepatitic B (VHB) și virus hepatitic C (VHC).

Creșterea expresiei acestor factori contribuie la formarea unui microambient tumoral imunosupresor în carcinomul hepatocelular și evidențiază importanța căilor de semnalizare PD-1/PD-L1 și CTLA-4 în patogeneza și tratamentul CHC.

Carcinomul hepatocelular este o tumoră agresivă, asociată cu un prognostic nefavorabil, în special în stadiile avansate ale bolii. Rata globală estimată de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții cu CHC este de aproximativ 18%, variind de la 33% în cazul pacienților diagnosticați cu boală localizată până la sub 5% la pacienții care prezintă boală avansată sau metastatică la momentul diagnosticului.

În aproximativ 50% dintre cazuri, CHC este diagnosticat în stadii avansate, moment în care tratamentele cu intenție curativă nu mai reprezintă o opțiune terapeutică. Mai mult, riscul de recidivă a bolii și de progresie către stadii avansate rămâne semnificativ de ridicat după tratamentul cu intenție curativă, depășind 70% la 5 ani.

Opțiunile terapeutice disponibile pentru tratamentul carcinomului hepatocelular nerezecabil au evoluat semnificativ în ultimii ani. În prezent, mai multe terapii sistemice sunt aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru tratamentul de primă linie: inhibitori de tirozin-kinază (TKI) care țintesc receptorii factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR), respectiv sorafenib și lenvatinib, combinații bazate pe imunoterapie (atezolizumab + bevacizumab și durvalumab + tremelimumab), precum și imunoterapie administrată în monoterapie (durvalumab).

Sorafenib, un inhibitor oral de tirozin-kinază care acționează asupra mai multor kinaze, inclusiv VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 și BRAF, a reprezentat standardul de tratament pentru CHC avansat în prima linie încă de la aprobarea sa în anul 2007. Aprobarea s-a bazat pe demonstrarea unui beneficiu față de placebo, studiul de fază III SHARP evidențiind o supraviețuire globală mediană de 10,7 luni comparativ cu 7,9 luni în grupul placebo. Studiile ulterioare au raportat valori ale supraviețuirii globale mediane cuprinse între 10,7 și 13,4 luni.

Lenvatinib, un alt inhibitor de tirozin-kinază cu acțiune multiplă, care inhibă VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 și receptorii factorului de creștere fibroblastic (FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3 și FGFR-4), a fost aprobat în anul 2018 ca tratament de primă linie pentru CHC avansat. Aprobarea s-a bazat pe demonstrarea non-inferiorității în ceea ce

privește supraviețuirea comparativ cu sorafenib în studiul de fază III REFLECT, cu o supraviețuire globală mediană de 13,6 luni pentru lenvatinib, comparativ cu 12,3 luni pentru sorafenib.

Atezolizumab (un inhibitor al PD-L1), în combinație cu bevacizumab (un inhibitor al angiogenezei care țintește factorul de creștere endotelial vascular A - VEGF-A), a fost aprobat pentru tratamentul de primă linie în anul 2020 după ce studiul de fază III IMbrave150 a demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii globale (19,2 luni comparativ cu 13,4 luni) și a supraviețuirii fără progresia bolii (6,9 luni comparativ cu 4,3 luni) față de sorafenib.

În anul 2020, ghidurile ESMO au fost actualizate pentru a recomanda combinația atezolizumab + bevacizumab ca opțiune preferată pentru tratamentul de primă linie al CHC. Această recomandare este în prezent menținută.

Durvalumab în asociere cu tremelimumab a fost aprobat de EMA în anul 2023, pentru tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil, pe baza demonstrării superiorității combinației durvalumab + tremelimumab comparativ cu sorafenib în studiul HIMALAYA. Combinația durvalumab + tremelimumab a determinat o supraviețuire globală mediană de 16,6 luni, comparativ cu 13,8 luni pentru sorafenib.

Analiza actualizată la 5 ani a studiului HIMALAYA, a demonstrat existența unui beneficiu de supraviețuire globală pe termen lung pentru combinația tremelimumab + durvalumab, cu o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 62,5 luni și o rată de supraviețuire la 60 de luni de 19,6%. Aceste rezultate evidențiază faptul că o proporție relevantă de pacienți poate beneficia de control prelungit al bolii și de supraviețuire pe termen lung sub tratamente imunoterapice de primă linie.

În anul 2023, durvalumab administrat în monoterapie a fost, de asemenea, aprobat ca tratament de primă linie, pe baza demonstrării non-inferiorității comparativ cu sorafenib în studiul HIMALAYA (obiectiv secundar cheie al studiului).

Regorafenib, cabozantinib și ramucirumab reprezintă opțiunile terapeutice disponibile pentru pacienții care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Carcinomul hepatocelular este o tumoră agresivă, asociată cu un prognostic nefavorabil, în special în stadiile avansate ale bolii. În ciuda progreselor semnificative înregistrate în tratamentul CHC nerezecabil, prognosticul pacienților rămâne nesatisfăcător, evidențiind necesitatea unor terapii suplimentare care să ofere rezultate clinice îmbunătățite, beneficii de supraviețuire pe termen lung, menținând în același timp un profil favorabil de siguranță și o calitate adecvată a vieții.

De asemenea, este important de menționat faptul că profilul de siguranță al terapiilor disponibile în prezent determină ca unii pacienți să nu fie eligibili pentru aceste tratamente sau să fie nevoiți să le întrerupă din cauza reacțiilor adverse.

În mod particular, combinația atezolizumab + bevacizumab, considerată în prezent opțiunea preferată de tratament de primă linie, este asociată cu un risc relevant de sângerare, proteinurie și evenimente tromboembolice.

Din acest motiv, pacienții trebuie evaluați înaintea inițierii tratamentului pentru identificarea varicelor esofagiene sau a altor factori de risc asociați cu apariția unor hemoragii severe.

Prin urmare, există o nevoie de noi terapii care să prelungească supraviețuirea globală, cu un profil de siguranță diferit și, în mod ideal, îmbunătățit, care să permită tuturor pacienților să beneficieze de un tratament optim.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab a fost autorizat de EMA în martie 2025 ca tratament de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular nerezecabil sau avansat, pe baza rezultatelor studiului CA2099DW.

Studiul CA2099DW este un studiu de fază III, randomizat, multicentric, deschis, care evaluează nivolumab în combinație cu ipilimumab comparativ cu sorafenib sau lenvatinib ca tratament de primă linie la pacienții cu CHC avansat.

Studiul CA2099DW

Siguranța și eficacitatea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular (CHC) nerezecabil sau avansat, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (CA2099DW). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu CHC confirmat histologic, având clasa Child-Pugh A, scor de performanță ECOG 0 sau 1 și cărora nu li s-a administrat anterior terapie sistemică pentru boală în stadiu avansat. Nu a fost obligatorie esofagogastroduodenoscopia înainte de înrolare. Studiul a înrolat adulți a căror boală nu se preta la terapii chirurgicale și/sau locoregionale sau care a progresat după acestea. A fost permisă terapia sistemică neoadjuvantă sau adjuvantă anterioară. Pacienții cu boală autoimună activă, metastaze cerebrale sau leptomeningeale, cei cu transplant hepatic anterior, antecedente de encefalopatie hepatică (în decurs de 12 luni înainte de randomizare), ascită semnificativă din punct de vedere clinic, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, infecție cu HIV sau infecție concomitentă activă cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) sau cu VHB și virusul hepatitei D (VHD), au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de etiologie (infecție cu VHB, comparativ cu infecție cu VHC, comparativ cu etiologie non-virală), invazia macrovasculară și/sau extinderea extrahepatică (prezentă sau absentă) și concentrațiile serice ale alfa-fetoproteinei (≥ 400 sau < 400 ng/ml).

În total, 668 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab ($n = 335$) sau lenvatinib sau sorafenib, conform opțiunii investigatorului ($n = 333$). În brațul de tratament cu opțiunea investigatorului, la 85% și, respectiv, 15% dintre pacienți li s-a administrat lenvatinib sau, respectiv, sorafenib. Pacienților din brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-au administrat nivolumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu opțiunea investigatorului li s-a administrat fie lenvatinib 8 mg pe cale orală, o dată pe zi (dacă greutatea corporală a fost < 60 kg) sau 12 mg pe cale orală, o dată pe zi (dacă greutatea corporală a fost ≥ 60 kg) sau sorafenib 400 mg pe cale orală, de două ori pe zi. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la

începerea acestuia. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. Evaluările tumorale au fost efectuate la momentul inițial, după randomizare în săptămâna 9 și săptămâna 16, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 48, iar apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii, oprirea tratamentului sau inițierea terapiei subsecvente.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 66 ani (interval: 20-89), 53% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 16% având vârsta ≥ 75 ani; 53% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană, 44% au fost de rasă asiatică, 2,2% au fost de rasă neagră, iar 82% au fost de sex masculin. Statusul de performanță ECOG inițial a fost 0 (71%) sau 1 (29%). Treizeci și patru la sută (34%) dintre pacienți au prezentat infecție cu VHB, 28% au prezentat infecție cu VHC, iar 36% nu au prezentat dovezi de infecție cu VHB sau cu VHC. Nouăsprezece la sută (19%) dintre pacienți aveau boala ficatului alcoolic, iar 11% aveau boala ficatului gras non-alcoolic. Majoritatea pacienților aveau boală în stadiul C (73%) conform BCLC, la momentul inițial, 19% aveau boală în stadiul B, iar 6% aveau boală în stadiul A. Procentele de pacienți cu scoruri Child-Pugh de 5, 6 și, respectiv, ≥ 7 au fost 77%, 20% și, respectiv, 3%. Un total de 54% dintre pacienți au prezentat extindere extrahepatică; 25% au prezentat invazie macrovasculară; iar 33% au prezentat concentrații serice ale AFP ≥ 400 $\mu\text{g/l}$.

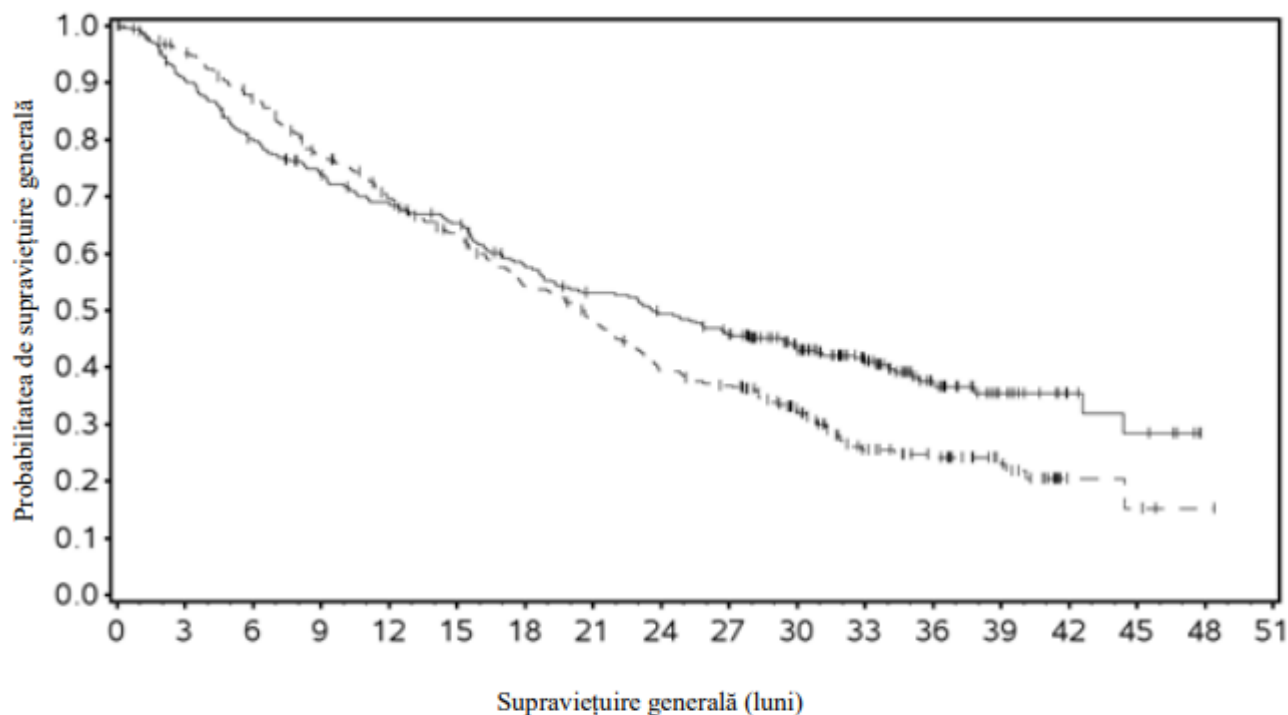
Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și a RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu ipilimumab comparativ cu opțiunea investigatorului dintre lenvatinib sau sorafenib. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 2 și Figura 1.

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea în tratamentul de primă linie al CHC (CA2099DW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 335)	lenvatinib sau sorafenib (n = 333)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	194 (58%)	228 (68%)
Valoarea mediană (luni)	23,7	20,6
(Î 95%)	(18,8, 29,4)	(17,5, 22,5)
Riscul relativ (Î 95%) ^b	0,79 (0,65, 0,96)	
Valoarea p ^c	0,0180	
Rata generală de răspuns n (%)^d	121 (36,1)	44 (13,2)
(Î 95%)	(31,0, 41,5)	(9,8, 17,3)
Valoarea p ^e	< 0,0001	
Răspuns complet (%)	23 (6,9)	6 (1,8)
Răspuns parțial (%)	98 (29,3)	38 (11,4)
Durata răspunsului (luni)^d		
Valoarea mediană	30,4	12,9
(Î 95%)	(21,2, N.A.)	(10,2, 31,2)

- a Perioadă minimă de monitorizare de 26,8 luni. Perioadă mediană de monitorizare de 35,2 luni.
 b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.
 c Pe baza unui test log-rank stratificat, bilateral. Nivelul pentru semnificație statistică: valoarea $p \leq 0,0257$.
 d Conform evaluării de către BICR utilizând RECIST, versiunea 1.1.
 e Pe baza unui test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat, bilateral. Nivelul pentru semnificație statistică: valoarea $p \leq 0,025$.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SG în tratamentul de primă linie al pacienților cu CHC (CA2099DW)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

335 300 264 239 220 206 179 162 150 137 104 71 42 24 11 8 0 0

Opțiunea investigatorului

333 310 280 245 216 194 164 144 116 106 76 44 34 20 4 3 1 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 194/335), valoare mediană și ÎI 95%: 23,66 (18,33, 29,44)
 - - - + - - - Lenvatinib sau sorafenib (evenimente: 228/333), valoare mediană și ÎI 95%: 20,63 (17,48, 22,54)

Mecanism de acțiune

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman (HuMAb, human monoclonal antibody) de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un factor negativ de reglare a activității celulelor T, care s-a demonstrat că este implicat în controlul răspunsurilor imune mediate de celulele T. Legarea PD-1 de liganzii acestuia PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celule de tip antigen și pot fi exprimați la nivel tumoral sau de alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Nivolumab potențează răspunsurile mediate de celulele T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea exercitată asupra legării PD-1

de cei doi liganzi PD-L1 și PD-L2. În modelele murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale.

Rezumatul profilului de siguranță

Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) pentru multiple tipuri de tumori (n = 2626), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 47 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (47%), diareea (35%), erupțiile cutanate tranzitorii (37%), greața (27%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (26%), febra (23%), scăderea apetitului alimentar (22%), tusea (21%), durerea abdominală (18%), vărsăturile (18%), constipația (18%), artralgia (18%), dispneea (17%), hipotiroidismul (16%), cefaleea (15%), infecțiile tractului respirator superior (13%), edemul (13%) și amețeala (10%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 66% pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), 1,0% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu. În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, s-au raportat fatigabilitate (62%), erupții cutanate tranzitorii (57%), diaree (52%), greață (42%), prurit (40%), febră (36%) și cefalee (26%), la o rată de incidență cu $\geq 10\%$ mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg și chimioterapie pentru NSCLC, sau raportat anemie (32%) și neutropenie (15%), la o rată de incidență cu $\geq 10\%$ mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie).

2.EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

În Franța, potrivit informațiilor publicate de HAS la data de 9 martie 2026, deținătorul autorizației de punere pe piață a informat autoritatea că nu solicită rambursarea asocierii nivolumab/ipilimumab pentru indicația de tratament de primă linie al pacienților adulți cu carcinom hepatocelular nerezecabil sau avansat. În consecință, nu a fost emis un avis de evaluare în vederea rambursării.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul National Institute for Health and Care Excellence (NICE) este publicată informația potrivit căreia combinația nivolumab în asociere cu ipilimumab face obiectul unei evaluări pentru indicația: tratamentul pacienților cu carcinom hepatocelular avansat netratat anterior (*Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced hepatocellular carcinoma*; ID6239, GID-TA11116). Conform informațiilor disponibile, evaluarea este în curs de desfășurare, iar publicarea ghidului NICE este estimată pentru data de 11 noiembrie 2026.

SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul SMC este publicată informația privind inițierea procesului de evaluare a medicamentului nivolumab în asociere cu ipilimumab, pentru indicația de tratament de primă linie al pacienților adulți cu carcinom hepatocelular nerezecabil sau avansat. La data prezentei evaluări, informațiile referitoare la data publicării deciziei finale nu sunt încă disponibile.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

În Germania, IQWiG a publicat, la date de 11 septembrie 2025, raportul de evaluare a beneficiului terapeutic pentru asocierea nivolumab + ipilimumab, indicată ca tratament de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular nerezecabil sau avansat. Scopul evaluării a fost de a determina existența unui beneficiu terapeutic suplimentar al asocierii nivolumab + ipilimumab față de terapia de comparație adecvată (ACT) stabilită de G-BA.

G-BA a stabilit terapia de comparație adecvată (ACT) ținând cont de funcția hepatică a pacienților, după cum urmează:

- pentru pacienții cu scor Child-Pugh A sau fără ciroză hepatică: atezolizumab în asociere cu bevacizumab sau durvalumab în asociere cu tremelimumab;
- pentru pacienții cu scor Child-Pugh B: tratamentul suportiv optim (Best Supportive Care - BSC).

Concluziile evaluării au arătat că beneficiul terapeutic adițional al asocierii nivolumab + ipilimumab nu a putut fi demonstrat în niciuna din cele două situații.

Nu au fost identificate studii clinice randomizate care să compare direct combinația nivolumab + ipilimumab cu terapia de comparație adecvată stabilită de G-BA. Studiul CA209-9DW, prezentat de companie ca principala sursă de dovezi, a comparat nivolumab + ipilimumab cu sorafenib sau lenvatinib, terapii care nu corespund comparatorilor definiți de G-BA. Prin urmare, în absența unor date comparative relevante, IQWiG a concluzionat că beneficiul terapeutic adițional nu este dovedit pentru această indicație, atât în cazul pacienților cu scor Child-Pugh A sau fără ciroză hepatică, cât și în cazul celor cu scor Child-Pugh B.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

G-BA a adoptat la data de 4 decembrie 2025 decizia privind evaluarea beneficiului terapeutic al asocierii nivolumab + ipilimumab pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu carcinom hepatocelular nerezecabil sau avansat.

În cadrul evaluării, G-BA a stabilit terapiile de comparație adecvate (ACT) în funcție de statusul funcției hepatice a pacienților:

- pentru pacienții adulți cu CHC nerezecabil sau avansat, cu funcție hepatică Child-Pugh A sau fără ciroză hepatică: atezolizumab în asociere cu bevacizumab sau durvalumab în asociere cu tremelimumab;
- pentru pacienții adulți cu CHC nerezecabil sau avansat, cu funcție hepatică Child-Pugh B: tratament suportiv optim (Best Supportive Care - BSC).

G-BA a concluzionat că, pentru ambele grupuri de pacienți evaluate, nu a fost demonstrat un beneficiu terapeutic adițional al combinației nivolumab + ipilimumab față de terapia de comparație adecvată.

Evaluarea a evidențiat lipsa unor date comparative adecvate care să permită demonstrarea unui beneficiu terapeutic adițional față de terapiile de comparație stabilite de G-BA. Studiul clinic CA209-9DW prezentat ca principală sursă de dovezi pentru această indicație, a comparat combinația nivolumab + ipilimumab cu sorafenib sau lenvatinib, la alegerea investigatorului.

Întrucât tratamentele utilizate în brațul comparator al studiului CA209-9DW nu au corespuns terapiilor de comparație adecvate definite de G-BA pentru această evaluare, rezultatele studiului nu au putut fi utilizate pentru demonstrarea unui beneficiu terapeutic adițional al combinației nivolumab + ipilimumab.

În consecință, G-BA a stabilit că **beneficiul terapeutic adițional al combinației nivolumab + ipilimumab nu este demonstrat** pentru indicația evaluată

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 3 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Germania, Grecia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Compania a propus ca și comparator următoarele terapii:

- DCI Tremelimumabum (DC Imjudo) în asociere cu DCI Durvalumabum (DC Imfinzi), având indicația:

IMJUDO în asociere cu durvalumab este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

Cele două DCI sunt rambursate conform protocolului terapeutic din OMS/CNAS/564/499/2021 actualizat:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 422, cod (L01FX20): DCI TREMELIMUMABUM

I. Indicații:

Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați cu CHC avansat sau nerezecabil, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic noninvaziv al CHC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză.

- Pacienții cu CHC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale sau pacienții care au contraindicații operatorii sau pacienții cu CHC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală.

- Fără terapie anterioară pentru CHC avansat sau nerezecabil.

- CHC BCLC stadiul B (care nu este eligibil pentru terapie loco-regională) sau stadiul C.

- Scor CHILD-PUGH A.

- Pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HVB (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic.

- ECOG 0-1.

Notă:

Pot beneficia de continuarea tratamentului pacienții cu această indicație terapeutică care au primit anterior tratament cu Tremelimumabum din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte - colangiocarcinom și HCC - criteriu de excludere doar pentru pacienții diagnosticați histologic, care nu se încadrează în criteriile AASLD de diagnostic non-invaziv.

- Tromboză de ram major de venă portă.

- Metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă.

- Ascita moderată sau severă.

- Istoric de encefalopatie hepatică.

- Coinfecția cu VHB și VHC - pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament. - Coinfecția cu VHB și VHD.

Nota: Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele: scor Child-Pugh B sau C, tromboză în trunchiul principal al venei porte, transplant hepatic, hipertensiune arterială necontrolată, metastaze cerebrale prezente sau în istoric, compresie medulară, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și C sau B și D, hemoragie gastrointestinală (GI) activă sau documentată anterior în interval de 12 luni, ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni, encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de începerea tratamentului, tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior. În absența datelor, Tremelimumabum trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului potențial beneficiu/risc la nivel individual.

IV. Doze și mod de administrare:

Doza recomandată de Tremelimumabum este de 300 mg ca doză unică administrată în asociere cu Durvalumabum 1500 mg în Ciclul 1/Ziua 1, urmată de Durvalumabum 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.

Tremelimumabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Când Tremelimumabum este administrat în asociere cu Durvalumabum, se administrează ca perfuzie intravenoasă separată înainte de Durvalumabum, în aceeași zi. A se vedea RCP pentru informații despre administrarea Durvalumabum.

V. Modificările dozei:

Pacienților cu CHC și greutate corporală de 40 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Tremelimumabum 4 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 40 kg.

Pentru Durvalumabum, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 30 kg. Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei în timpul tratamentului cu Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum.

Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

Reacții asociate administrării perfuziei

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor asociate administrării perfuziei.

Au fost raportate reacții severe asociate perfuziei la pacienții cărora li s-a administrat Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum.

Atenționări și precauții speciale

Siguranța administrării Tremelimumabum 300 mg ca doză unică în asociere cu Durvalumabum se bazează pe datele cumulate de la 462 de pacienți cu CHC (grup CHC) din studiul HIMALAYA și un alt studiu la pacienți cu CHC, studiul 22.

Cele mai frecvente (> 10%) reacții adverse au fost erupții cutanate tranzitorii (32,5%), prurit (25,5%), diaree (25,3%), dureri abdominale (19,7%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (18,0%), pirexie (13,9%), hipotiroidism (13,0%), tuse/tuse productivă (10,8%) și edem periferic (10,4%).

Cele mai frecvente (> 3%) reacții adverse (NCI CTCAE de Grad ≥ 3) au fost valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (8,9%), lipazemie crescută (7,1%), amilazemie crescută (4,3%), și diaree (3,9%).

Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse grave au fost colită (2,6%), diaree (2,4%) și pneumonie (2,2%). Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 6,5% dintre pacienți.

Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost hepatita (1,5%) și valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (1,3%).

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici ≥ 65 de ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tremelimumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală.

- Atezolizumab (DC Tecentriq), în asociere cu Bevacizumab (DC Abevmy), având indicația:

Tecentriq în asociere cu bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu CHC avansat sau nerezecabil cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

Cele două DCI sunt rambursate conform protocolului terapeutic din OMS/CNAS/564/499/2021 actualizat:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

5. CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC) (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani

- diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic noninvaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză
- status de performanță ECOG -0-2
- pacienții cu HCC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale
- pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităților asociate sau pacienții cu HCC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală
- dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
- înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
- pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

II. Criterii de excludere:

- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte - colangiocarcinom și HCC - criteriu de excludere doar pentru pacienții diagnosticați histologic, care nu se încadrează în criteriile AASLD de diagnostic non-invaziv
- pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
- ascita moderată sau severă
- istoric de encefalopatie hepatică
- coinfecția cu VHB și VHC - pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament
- metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab*)

*) După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale.

III. Tratament

Doza și mod de administrare:

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat**. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

Durata tratamentului

Tratamentul se continuă până la **pierderea beneficiului clinic sau toxicitate inacceptabilă**. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Insuficiența hepatică:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Sarcina:

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

Alăptarea:

Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cât posibil la intervale de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun: a se vedea cap. V de la pct. 1

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipație, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmoplantară.

Reacții infuzionale:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60 - 90 min. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții infuzionale de grad 3 sau 4.

Măsurile de precauție specifice HCC:

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

Conform Anexa nr.1, art.1 lit.c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

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 definiția comparatorului menționată anterior, precum și indicațiile terapeutice aprobate pentru medicamentele propuse ca și comparatori, respectiv IMJUDO (medicament inovativ corespunzător DCI tremelimumab pentru care nu este disponibil un medicament biosimilar) în asociere cu Imfinzi (medicament inovativ corespunzător DCI durvalumab, pentru care nu este disponibil un medicament biosimilar) și Tecentriq (medicament inovativ corespunzător DCI atezolizumab, pentru care nu este disponibil un medicament biosimilar) în asociere cu Abevmy (medicamentul biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA corespunzător DCI bevacizumabum) îndeplinesc toate criteriile prevăzute pentru validarea ca și comparatori ai medicamentului evaluat OPDIVO în asociere cu ipilimumab. Cele două asocieri terapeutice sunt aferente unor DCI incluse în Lista aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, au aceeași indicație terapeutică aprobată și se adresează

aceluiași segment populațional, respectiv pacienților adulți cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil eligibili pentru tratament de primă linie.

Prețurile conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat:

Medicament/Mărimea ambalajului	Concentrație	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică
OPDIVO 10 mg/ml - cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10 ml (100 mg conc. pt. sol. perf.)	10 mg/ml (100 mg/flac.)	5.765,41	5.765,41
OPDIVO 10 mg/ml - cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf.	10 mg/ml (40 mg/flac.)	2.233,88	2.233,88
OPDIVO 10 mg/ml - cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.)	10 mg/ml (120 mg/flac.)	6.556,68	6.556,68
YERVOY 5mg/ml - cutie cu 1 flacon din sticlă x 40 ml concentrat pt. sol. perf. (200 mg ipilimumab)	5 mg/ml (200 mg/flac.)	62.441,68	62.441,68
YERVOY 5mg/ml - cutie cu 1 flacon din sticlă x 10 ml concentrat pt. sol. perf. (50 mg ipilimumab)	5mg/ml (50 mg/flac.)	15.564,03	15.564,03
IMJUDO 20mg/ml - 1 flacon de 15 ml conc. pt. sol. perf.	20 mg/ml (300 mg/flac)	101.472,97	101.472,97
IMFINZI 50 mg/ml - Cutie cu 1 flac. din sticlă a 2,4 ml conc. (care conține 120 mg durvalumab)	50 mg/ml (120 mg/flac.)	2.356,39	2.356,39
IMFINZI 50 mg/ml - cutie cu 1 flac. din sticlă a 10 ml conc. (care conține 500 mg durvalumab)	50 mg/ml (500 mg/flac.)	9.588,81	9.588,81
TECENTRIQ 1200 mg - cutie cu 1 flac. din sticlă x 20 ml conc. pt. sol. perf.	1200 mg/20 ml	16.401,64	16.401,64
TECENTRIQ 1875 mg - cutie cu 1 flac. din sticlă x 15 ml sol. inj	1875 mg/15 ml	18.981,64	18.981,64
ABEVMY 25 mg/ml - cutie cu 1 flac. a 4 ml conc. pt. sol. perf. care conține 100 mg bevacizumab	25 mg/ml (100 mg/flac.)	571,07	571,07
ABEVMY 25 mg/ml - cutie cu 1 flac. a 16 ml conc. pt. sol. perf. care conține 400 mg de bevacizumab	25 mg/ml (400 MG/FLAC)	2.108,3	2.108,3

Calculul costului terapiei cu Opdivo (DCI Nivolumabum) în asociere cu Yervoy (DCI Ipilimumbum)

Conform RCP:

Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab, urmat de nivolumab în monoterapie, pentru CHC

	Faza de asociere, pentru până la 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie*
Nivolumab	1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute Prima doză trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab
Ipilimumab	3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pe durata a 30 minute	-

***Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia.**

Pentru calculul costului terapiei se va lua în considerare un pacient cu greutatea corporală de 70 kg.

Faza de asociere:

- doza nivolumab/administrare: 1 mg/kg x 70 kg= 70 mg (2 flacoane 40 mg)

- doza ipilimumab/administrare: 3 mg/kg x 70 kg= 210 mg (1 flacon 200 mg +1 flacon 50 mg)

Calcul cost terapie Opdivo+Yervoy, pentru primele 4 cicluri: 4 x 2 x 2.233,88 + 4 x (62.441,68 + 15.564,03)= 329.893,88 lei.

Faza de monoterapie cu nivolumab:

- **pentru doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni** (2 flacoane a 120 mg/administrare), în primul an de tratament se vor administra de 21 cicluri având un cost de 2 x 6.556,68 x 21= 275.380,56 lei.

Cost total an 1: 329.893,88 + 275.380,56= 605.274,44 lei.

În anul 2 de tratament se vor administra 26 cicluri de nivolumab având un cost de 2 x 6.556,68 x 26= 340.947,36 lei.

Cost total an 1 + an 2: 605.274,44 + 340.947,36 = 946.221,8 lei.

- **pentru doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni** (4 flacoane a 120mg/administrare), în primul an de tratament se vor administra 11 cicluri de nivolumab având un cost de 4 x 6.556,68 x 11= 288.493,92 lei.

Cost total an 1: 329.893,88 + 288.493,92= 618.387,8 lei.

În anul 2 de tratament se vor administra 13 cicluri nivolumab având un cost de 4 x 6.556.68 x 13= 340.947,36 lei.

Cost total an 1 + an 2: 618.387,8 +340.947,36= 959.335,16 lei.

Calculul costului terapiei Imjudo (DCI Tremelimumabum) în asociere cu DC Imfinzi (DCI Durvalumabum)

Conform RCP: doza recomandată de Tremelimumabum este de 300 mg ca doză unică administrată în asociere cu Durvalumabum 1500 mg în Ciclu 1/Ziua 1, urmată de Durvalumabum 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.

În cursul primului an calendaristic se vor administra: o doză unică de Imjudo și 14 cicluri de Imfinzi (câte 3 flac. a 500 mg/administrare), având un cost de: $101.472,97 + 14 \times 3 \times 9.588,81 = 504.202,99$ lei.

În următorii 4 ani calendaristici se vor administra 52 cicluri de Imfinzi (câte 3 flac. a 500 mg/administrare) având un cost total de $52 \times 3 \times 9.588,81 = 1.495.854,36$ lei.

Cost terapie Imjudo în asociere cu DC Imfinzi/ 5 ani= $504.202,99 + 1.495.854,36 = 2.000.057,35$ lei.

Impact bugetar Opdivo+Yervoy vs. Imjudo + Imfinzi în primul an: + 20,04% pentru doza de nivolumab de doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni și + 22,64% pentru doza de nivolumab de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Impact bugetar Opdivo+Yervoy vs. Imjudo + Imfinzi pentru 5 ani: -52,69% pentru doza de nivolumab de doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni și -52,03 % pentru doza de nivolumab de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Costul terapiei cu Tecentriq (DCI Atezolizumab) în asociere cu Abevmy (DCI Bevacizumab)

Conform RCP: doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni **SAU** 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administrează în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

Pentru un pacient cu greutatea corporală de 70 kg, doza necesară de bevacizumab/administrare este de 15 mg/kgc $\times 70 \text{ kg} = 1050 \text{ mg}$ (2 flacoane Abevmy 400 mg + 3 flacoane Abevmy 100 mg).

În primul an de tratament se vor administra 18 cicluri de tratament, având următoarele costuri:

Pentru schema de tratament cu Tecentriq 1200 mg în asociere cu Abevmy : $18 \times 16.401,64 + 18 \times (2 \times 2.108,3 + 3 \times 571,07) = 295.229,52 + 106.736,58 = 401.966,10$ lei.

Pentru o perioadă de tratament de 5 ani, se vor administra 87 de cicluri de tratament având un cost de 1.942.836,15 lei.

Costul terapiei cu **Tecentriq 1875 mg** în asociere cu Abevmy în primul an de tratament: $18 \times 18.981,64 + 18 \times (2 \times 2.108,3 + 3 \times 571,07) = 341.669,52 + 106.736,58 = 448.406,10$ lei.

Costul terapiei cu **Tecentriq 1875 mg** în asociere cu Abevmy pentru o perioadă de 5 ani de tratament (87 cicluri)= 2.167.296,15 lei.

Impactul bugetar al terapiei cu Opdivo+Yervoy vs. Tecentriq 1200 mg + Abevmy în primul an de tratament: + 50,57% pentru doza de nivolumab de doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni și + 53,84% pentru doza de nivolumab de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Impactul bugetar al terapiei cu Opdivo+Yervoy vs. Tecentriq 1200 mg + Abevmy pentru 5 ani de tratament: - 51,29% pentru doza de nivolumab de doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni și -50,62% pentru doza de nivolumab de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Impactul bugetar al terapiei cu Opdivo+Yervoy vs. Tecentriq 1875 mg + Abevmy în primul an de tratament: + 34,98% pentru doza de nivolumab de doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni și + 37,90 % pentru doza de nivolumab de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Impactul bugetar al terapiei cu Opdivo+Yervoy vs. Tecentriq 1875 mg + Abevmy pentru 5 ani de tratament: - 56,36 % pentru doza de nivolumab de doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni și -55,73% pentru doza de nivolumab de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Comparație	Cost Opdivo + Yervoy (1 an/5 ani)	Cost comparator (1 an/5 ani)	Impact bugetar la 1 an	Impact bugetar la 5 ani
Opdivo (nivolumab 240 mg la 2 săptămâni) + Yervoy vs. Imjudo + Imfinzi	605.274,44 lei / 946.221,80 lei	504.202,99 lei / 2.000.057,35 lei	20,04%	- 52,69%
Opdivo (nivolumab 480 mg la 4 săptămâni) + Yervoy vs. Imjudo + Imfinzi	618.387,80 lei / 959.335,16 lei	504.202,99 lei / 2.000.057,35 lei	22,64%	- 52,03%
Opdivo (nivolumab 240 mg la 2 săptămâni) + Yervoy vs. Tecentriq 1200 mg + Abevmy	605.274,44 lei / 946.221,80 lei	401.966,1lei / 1.942.836,15 lei	50,57%	- 51,29%
Opdivo (nivolumab 480 mg la 4 săptămâni) + Yervoy vs. Tecentriq 1200 mg + Abevmy	618.387,80 lei / 959.335,16 lei	401.966,10 lei / 1.942.836,15 lei	53,84 %	- 50,62%
Opdivo (nivolumab 240 mg la 2 săptămâni) + Yervoy vs. Tecentriq 1875 mg + Abevmy	605.274,44 lei / 946.221,80 lei	448.406,10 lei / 2.167.296,15 lei	34,98 %	- 56,36%
Opdivo(nivolumab 480 mg la 4 săptămâni) + Yervoy vs. Tecentriq 1875 mg + Abevmy	618.387,80 lei / 959.335,16 lei	448.406,1 lei / 2.167.296,15 lei	37,90 %	- 55,73%

În acord cu prevederile OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, pentru acordarea punctajului aferent criteriului nr. 4 - Costurile terapiei, calculul costului terapiei per pacient se va realiza pentru o perioadă de 5 ani calendaristici, având în vedere faptul că, pentru medicamentul supus evaluării, tratamentul se administrează pe o perioadă limitată de timp, de maximum 2 ani de la inițierea acestuia, în timp ce pentru medicamentele utilizate drept comparatori administrarea se realizează până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Pentru medicamentul evaluat OPDIVO (nivolumab) în asociere cu YERVOY (ipilimumab), conform RCP, schema terapeutică presupune o fază de asociere nivolumab + ipilimumab pentru maximum 4 cicluri, urmată de administrarea nivolumab în monoterapie. Durata maximă recomandată a tratamentului cu nivolumab este de 24 luni de la inițierea terapiei. În consecință, după atingerea duratei maxime de tratament prevăzute în RCP, nu se mai generează costuri de administrare pentru medicamentul evaluat, astfel încât costul terapiei cu OPDIVO + YERVOY pentru anii III, IV și V ai perioadei de analiză este considerat 0 lei.

În cazul comparatorilor validați conform criteriilor prevăzute de OMS nr. 861/2014, respectiv IMJUDO (tremelimumab) în asociere cu IMFINZI (durvalumab) și TECENTRIQ (atezolizumab) în asociere cu ABEVMY (bevacizumab), conform RCP, administrarea tratamentului se continuă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. În consecință, costul terapiei pentru aceste scheme terapeutice a fost calculat pentru întreaga perioadă de analiză de 5 ani calendaristici.

NOTĂ:

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 sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății 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 aceleiași 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.*

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
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	
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
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; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45
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
Total punctaj	85

NOTĂ:

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.

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, 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. În acest caz, comparatorii propuși de companie și validați de SETS fac obiectul unor contracte cost volum. În consecință, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, 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 hepatocelular nerezecabil sau avansat, la adulți”, îndeplinește criteriile de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare

medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

7.RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului hepatocelular nerezecabil sau avansat, la adulți*”.

Referințe bibliografice:

1. Epar Opdivo, INN-nivolumab; Yervoy, INN-ipilimumab
2. HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3892374/en/opdivo/yervoy-nivolumab/ipilimumab-carcinome-hepatocellulaire-chc
3. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11116/documents>
4. SMC <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-smc2951/>
5. IQWiG https://www.iqwig.de/download/a25-79_nivolumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
6. G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7561/2025-12-04_AM-RL-XII_Nivolumab_D-1219_BAnz.pdf
7. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(25\)00226-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(25)00226-0/fulltext)

Raport finalizat la data de: 20.07.2026

Șef Serviciu SETS
Farm. Sp. Octavian Matei