

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM)

INDICAȚIE: *pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%.*

Data depunerii dosarului

29.07.2025

Numărul dosarului

51754

PUNCTAJ: 65

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM)
 1.2. DC: Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
 1.3 Cod ATC: L01FY02
 1.4 Data eliberării APP: 15 septembrie 2022
 1.5. Deținătorul de APP Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda
 1.6. Tip DCI: DCI nou
 1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	240mg/80mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon care conține nivolumabum 240 mg și relatlimabum 80 mg (3 ani)

- 1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. GS1 23863/15.12.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon care conține nivolumabum 240 mg și relatlimabum 80 mg (3 ani)
Concentrație	240mg/80mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	21.072,95
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	21.072,95

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului. Pacienților tratați cu Opdualag trebuie să li se înmâneze cardul pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării Opdualag.

Testare PD-L1

Pacienții trebuie selectați pentru tratamentul cu Opdualag pe baza expresiei tumorale a PD-L1, confirmată printr-un test validat.

Doze

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este nivolumab 480 mg și relatlimab 160 mg, la interval de 4 săptămâni, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o durată de 30 minute. Această doză este stabilită pentru pacienți adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg.

Tratamentul cu Opdualag trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor. 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. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate în *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu Opdualag

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor 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 sau 3	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatită mediată imun	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) de mai mult de 3 ori și de până la 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau Creștere a valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 1,5 ori și de până la 3 ori LSVN	Se oprește definitiv tratamentul
	Creșteri ale valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 5 ori LSVN, indiferent de valoarea inițială, sau Creștere a valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 3 ori LSVN sau Creșteri simultane ale valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 3 ori LSVN și ale valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 2 ori LSVN	
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininemiei	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la revenirea creatininemiei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei

	Creștere de grad 4 a creatininemiei	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 temporar administrarea dozei/dozelor 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 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 temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei
	Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectat(ă)	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor
	Erupții cutanate tranzitorii de grad 4 SSJ/NET confirmat(ă)	Se oprește definitiv tratamentul
Miocardită mediată imun	Miocardită de grad 2	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei ^b
	Miocardită de grad 3 sau 4	Se oprește definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	De grad 3 (primul eveniment)	Se oprește definitiv tratamentul
	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	

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 5.0 (NCI-CTCAE v5).

a - Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată în *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.

b - Siguranța reințierii tratamentului cu Opdualag la pacienții care au avut anterior miocardită mediată imun nu este cunoscută.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Opdualag la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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.

Mod de administrare

Opdualag este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, pe o durată de 30 minute. Opdualag nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. Opdualag poate fi utilizat fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali.

Opdualag este o combinație cu doză fixă (CDF) de nivolumab, un inhibitor al morții celulare programate-1 (anti-PD-1), și de relatlimab, un inhibitor al genei de activare a limfocitelor-3 (anti-LAG-3).

Legarea liganzilor PD-1, PD-L1 și PDL-L2 la receptorul PD-1 regăsit pe celulele T, inhibă proliferarea celulelor T și producerea de citokine. Reglarea în sens pozitiv a liganzilor PD-1 are loc în unele tumori, iar semnalizarea prin această cale poate contribui la inhibarea supravegherii imune de către celulele T active asupra tumorilor. Nivolumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care se leagă de receptorul PD-1, blochează interacțiunea cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2 și reduce inhibarea răspunsului imun mediată de calea PD-1, inclusiv a răspunsului imun antitumoral. În modelele tumorale murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale.

Relatlimab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care se leagă de receptorul LAG-3, blochează interacțiunea acestuia cu liganzii, inclusiv MHC II, și reduce inhibarea răspunsului imun mediată de calea LAG-3. Antagonismul acestei căi promovează proliferarea celulelor T și secreția de citokine.

Combinația de nivolumab (anti-PD-1) cu relatlimab (anti-LAG-3) are ca rezultat intensificarea activării celulelor T, în comparație cu activitatea fiecărui anticorp în monoterapie. În modelele tumorale murine singenice, blocarea LAG-3 potențează activitatea antitumorală a blocării PD-1, inhibând creșterea tumorală și promovând regresia tumorală.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, BRISTOL MYERS SQUIBB MARKETING SERVICES SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM) și cu DC Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Prin adresa cu nr. intern de înregistrare 129/05.11.2025, reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, BRISTOL MYERS SQUIBB MARKETING SERVICES SRL, a solicitat, în baza prevederilor legislative aplicabile (OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, inclusiv metodologia și criteriile de evaluare), suspendarea temporară a procesului de evaluare a dosarului aferent acestui medicament, întrucât deține elemente noi relevante pentru criteriile de evaluare, cu impact asupra modificării punctajului final.

Melanom - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Melanomul este o malignitate rezultată din transformarea malignă a melanocitelor. Melanocitele derivă din creasta neurală. Prin urmare, melanomul, deși apare cel mai frecvent la nivel cutanat, se poate dezvolta și în alte localizări în care celulele de origine din creasta neurală migrează, precum tractul gastrointestinal și creierul. Rata relativă de supraviețuire la 5 ani este de 97% pentru pacienții cu melanom în stadiul 0 sau *melanom in-situ*, comparativ cu 30% pentru cei cu boală în stadiul IV.

Majoritatea melanoamelor apar sub forma unor tumori superficiale, cu evoluție lentă, limitate la epiderm, unde pot persista timp de mai mulți ani. La un moment dat, probabil ca urmare a acumulării progresive de anomalii genetice, melanomul se transformă într-un nodul expansiv care depășește bariera biologică reprezentată de membrana bazală și invadează dermul. Cele mai frecvent observate mutații, în ordinea descrescătoare a frecvenței, sunt BRAF, RAS și NF1. Melanomul este o boală heterogenă și complexă, în care diverși factori clinici și defecte moleculare joacă un rol esențial în determinarea evoluției. Melanomul cutanat este de departe cel mai frecvent subtip, reprezentând peste 90% din totalul cazurilor de melanom. Aproximativ 50% dintre melanoamele cutanate prezintă o mutație oncogenă driver la nivelul genei BRAF, asociată cu un prognostic nefavorabil. Testarea mutațiilor acționabile este obligatorie la pacienții cu boală în stadiul III sau IV, rezecabilă sau nerezecabilă. Pe lângă statusul mutațional, exprimarea *programmed death-ligand 1* (PD-L1), raportată ca procent al celulelor tumorale pozitive, poate fi utilă pentru evaluarea și înregistrarea în toate cazurile de boală în stadiul III și IV, rezecabilă sau nerezecabilă.

Melanomul metastatic se poate răspândi la nivelul oaselor, plămânilor, sistemului nervos central (SNC), ficatului și pielii. Acesta poate determina durere, sechele neurologice (inclusiv compresia măduvei spinării și afectarea nervilor), hemoragii și anomalii de laborator. Efectele generalizate ale bolii metastatice includ de asemenea cașexia, evenimentele trombotice și embolice, precum și infecțiile. Factorii clinici asociați cu o supraviețuire redusă includ nivel crescut de LDH, metastaze viscerale (în special la nivel hepatic și cerebral), prezența mai multor localizări metastatice și status de performanță scăzut. Aceștia reprezintă markeri negativi atât prognostici, cât și predictivi, pentru terapiile țintite și imunoterapii.

Epidemiologie

Melanomul, o formă de cancer cutanat, reprezintă a șasea cauză de cancer ca frecvență în Europa, cu o estimare anuală de aproximativ 144.209 cazuri noi și peste 25.000 de decese. Incidența anuală europeană a melanomului malign variază de la 3–5/100.000 în țările mediteraneene la 12–35/100.000 în țările nordice, în timp ce în Australia și Noua Zeelandă poate depăși 50/100.000. Incidența melanomului a crescut constant în ultimii 40 de ani, cu o tendință de stabilizare a mortalității, cu excepția bărbaților vârstnici. Incidența maximă a melanomului este înregistrată în jurul vârstei de 65 de ani, însă poate afecta orice grupă de vârstă. Deși rar în populația adolescentă, incidența melanomului crește brusc la peste 10 cazuri per milion în a doua decadă de viață, iar adolescenții de 15–19 ani reprezintă între 70% și 80% dintre toate cazurile de melanom diagnosticate la persoanele < 20 de ani.

Management și tratament

Melanomul este o boală heterogenă și complexă, în care diverși factori clinici și defecte moleculare joacă un rol esențial în evoluția bolii. Melanomul cutanat este de departe cel mai frecvent subtip, iar aproximativ 50% dintre melanoamele cutanate prezintă o mutație oncogenă driver la nivelul genei BRAF, asociată cu un prognostic nefavorabil. Factorii clinici asociați cu o supraviețuire redusă includ nivel crescut de LDH, metastaze viscerale (în special hepatice și cerebrale), prezența mai multor localizări metastatice și status de performanță scăzut.

Populația-țintă este reprezentată de pacienții cu melanom în stadiul III nerezecabil (metastatic regional) și stadiul IV (metastatic la distanță). Supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 10%–20% în prezența metastazelor la distanță. Obiectivul principal al tratamentului în acest context este prelungirea supraviețuirii fără progresie (PFS) și îmbunătățirea supraviețuirii globale (OS).

Tratamentul standard de linia I pentru melanomul în stadiul III/IV nerezecabil include:

- blocada PD-1 (*nivolumab, pembrolizumab*),
- blocada PD-1 (*nivolumab*) în combinație cu blocada CTLA-4 (*ipilimumab*) și,
- pentru melanoamele cu mutația BRAF V600, inhibitori BRAF (*vemurafenib, dabrafenib, encorafenib*) în combinație cu inhibitori MEK (*cobimetinib, trametinib, binimetinib*).

Pacienții la care imunoterapia poate fi administrată în siguranță în primele luni – adică cei cu tumori care nu progresează rapid și care nu amenință imediat un organ vital sau o funcție esențială – ar trebui luați în considerare în primul rând pentru imunoterapie, terapiile țintite fiind rezervate liniilor ulterioare.

Tratamentul combinat cu ipilimumab și nivolumab a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea, rata OS la 5 ani fiind de 52%. Totuși, profilul de toxicitate al combinației ipilimumab + nivolumab nu este neglijabil, ceea ce justifică necesitatea unor terapii mai sigure. În mod similar, este nevoie de terapii mai eficiente, deoarece o parte dintre pacienți fie nu răspund la aceste tratamente, fie răspund inițial, dar ulterior dezvoltă recăderi.

În prezent, nu există abordări standard pentru tratarea pacienților fără mutații BRAF odată ce aceștia progresează după terapia anti-PD-1.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiu randomizat de fază 2/3 efectuat cu nivolumab în combinație cu relatlimab, comparativ cu nivolumab, la pacienți cu melanom nerezecabil sau metastazat, netratat anterior (CA224047)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în combinație cu relatlimab pentru tratamentul pacienților cu melanom nerezecabil sau metastazat, netratat anterior au fost evaluate într-un studiu de fază 2/3, randomizat, dublu-orb (CA224047). Studiul a înrolat pacienți cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și melanom confirmat histologic, în stadiul III (nerezecabil) sau în stadiul IV conform sistemului de stadializare AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, Comitetul American Comun pentru Cancer) versiunea 8. Pacienților li s-a permis utilizarea anterioară de tratament adjuvant sau neoadjuvant pentru melanom (terapia anti-PD-1, anti-CTLA-4 sau BRAF-MEK a fost permisă, atât timp cât au existat cel puțin 6 luni între ultima doză a terapiei și data recurenței; terapia cu interferon a fost permisă, atât timp cât ultima doză a fost administrată cu cel puțin 6 săptămâni înainte de randomizare). Pacienții cu boală autoimună activă, antecedente de miocardită, niveluri crescute de troponină > 2 ori LSVN sau scor de performanță ECOG ≥ 2 , afecțiuni medicale care necesită tratament sistemic cu corticosteroizi în doză moderată sau mare sau cu medicamente imunosupresoare, melanom uveal și cei cu metastaze cerebrale sau leptomeningeale active sau netratate au fost excluși din studiu.

În total, 714 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în combinație cu relatlimab (n=355), fie nivolumab (n=359). Pacienților din brațul de tratament cu terapie cu combinația în doză fixă li s-a administrat nivolumab 480 mg/relatlimab 160 mg pe o durată de 60 minute la interval de 4 săptămâni. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab li s-a administrat nivolumab 480 mg la interval de 4 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$), determinată prin testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx și expresia LAG-3 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$), determinată prin un test LAG-3 IHC validat analitic, de statusul mutației BRAF V600 și de stadiul M conform sistemului de stadializare AJCC versiunea 8 (M0/M1any[0] comparativ cu M1any[1]). Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Evaluările tumorii, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), versiunea 1.1, au fost efectuate la 12 săptămâni după randomizare și continuate la interval de 8 săptămâni până la 52 săptămâni și apoi la interval de 12 săptămâni până la progresia bolii sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii determinată de către *Blinded Independent Central Review* (BICR, Analiză Centrală Independentă Oarbă). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea generală (SG) și rata generală de răspuns (RRO) conform evaluării de către BICR. Ordinea ierarhică a analizei statistice a fost SFP, urmată de SG și apoi RRO. Criteriile principale și secundare de evaluare a rezultatelor au fost evaluate în cadrul populației cu intenție de

tratament (ITT). Nu a fost efectuată nicio analiză oficială a RRO, deoarece comparația oficială a SG nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Caracteristicile inițiale ale populației ITT au fost echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 20-94), 47% având vârsta ≥ 65 ani și 19% ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost caucazieni (97%) și de sex masculin (58%). Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (67%) sau 1 (33%). Majoritatea pacienților au avut boală în stadiul IV AJCC (92%); 38,9% au avut boală M1c, 2,4% au avut boală M1d, 8,7% au primit anterior terapii sistemice, 36% au avut un nivel inițial al LDH mai mare decât LSVN la înscrierea în studiu. Un procent de 39% dintre pacienți au avut melanom cu mutație BRAF; 75% au avut LAG-3 $\geq 1\%$ și 41% dintre pacienți au avut expresie a PD-L1 la nivelul membranei celulelor tumorale $\geq 1\%$. Distribuția pacienților cu expresie a PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost echilibrată între cele două grupuri de tratament. Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial la pacienții cu expresie a PD-L1 $< 1\%$ au fost în general echilibrate între brațele de tratament.

La analiza primară în cadrul populației ITT, cu o perioadă mediană de monitorizare de 13,21 luni (interval: 0-33,1 luni), s-a observat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP, cu o SFP mediană de 10,12 luni în grupul tratat cu nivolumab în combinație cu relatlimab, comparativ cu 4,63 luni în grupul tratat cu nivolumab (RR = 0,75, ÎI 95%: 0,62, 0,92; p = 0,0055). La momentul analizei finale a SG predefinite, în cadrul populației ITT, cu o perioadă mediană de monitorizare de 19,3 luni, SG nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (RR = 0,80, ÎI 95%: 0,64, 1,01).

Analiză pe subgrup predefinit în funcție de expresia PD-L1 $< 1\%$

Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru subgrupul de pacienți cu expresie a PD-L1 la nivelul tumorii $< 1\%$, dintr-o analiză exploratorie cu o perioadă mediană de monitorizare de 17,78 luni (interval: 0,26-40,64 luni), sunt rezumate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu expresie a PD-L1 $< 1\%$ la nivelul celulelor tumorale (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Riscul relativ (ÎI 95%) ^a	0,68 (0,53, 0,86)	
Valoarea mediană în luni (ÎI 95%)	6,7 (4,7, 12,0)	3,0 (2,8, 4,5)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Supraviețuirea generală^b		
Riscul relativ (ÎI 95%) ^a	0,78 (0,59, 1,04)	
Valoarea mediană în luni (ÎI 95%)	NR (27,4, NR)	27,0 (17,1, NR)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)

Rata (ÎI 95%) la 24 luni	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)
Rata generală de răspuns (%)	36,4	24,1
(ÎI 95%)	(29,8, 43,3)	(18,5, 30,4)
Rata de răspuns complet (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Rata de răspuns parțial (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Rata de boală stabilă (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

a - Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

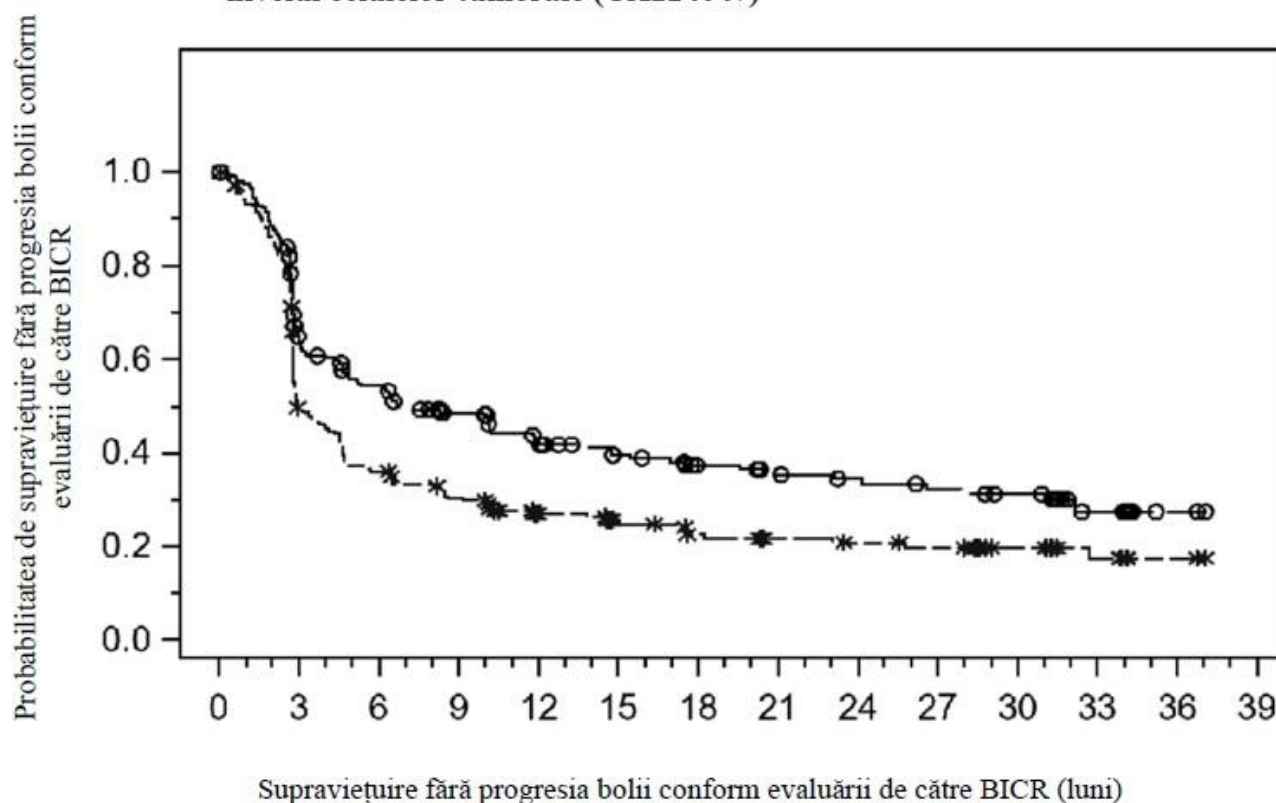
b - Rezultatele privind SG nu sunt concludente încă.

Perioada mediană de monitorizare: 17,78 luni.

NR = nu a fost atinsă.

Curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG la pacienții cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1% sunt prezentate în Figura 1 și, respectiv, Figura 2.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab/relatlimab

209 122 99 80 65 53 44 36 33 30 27 9 2 0

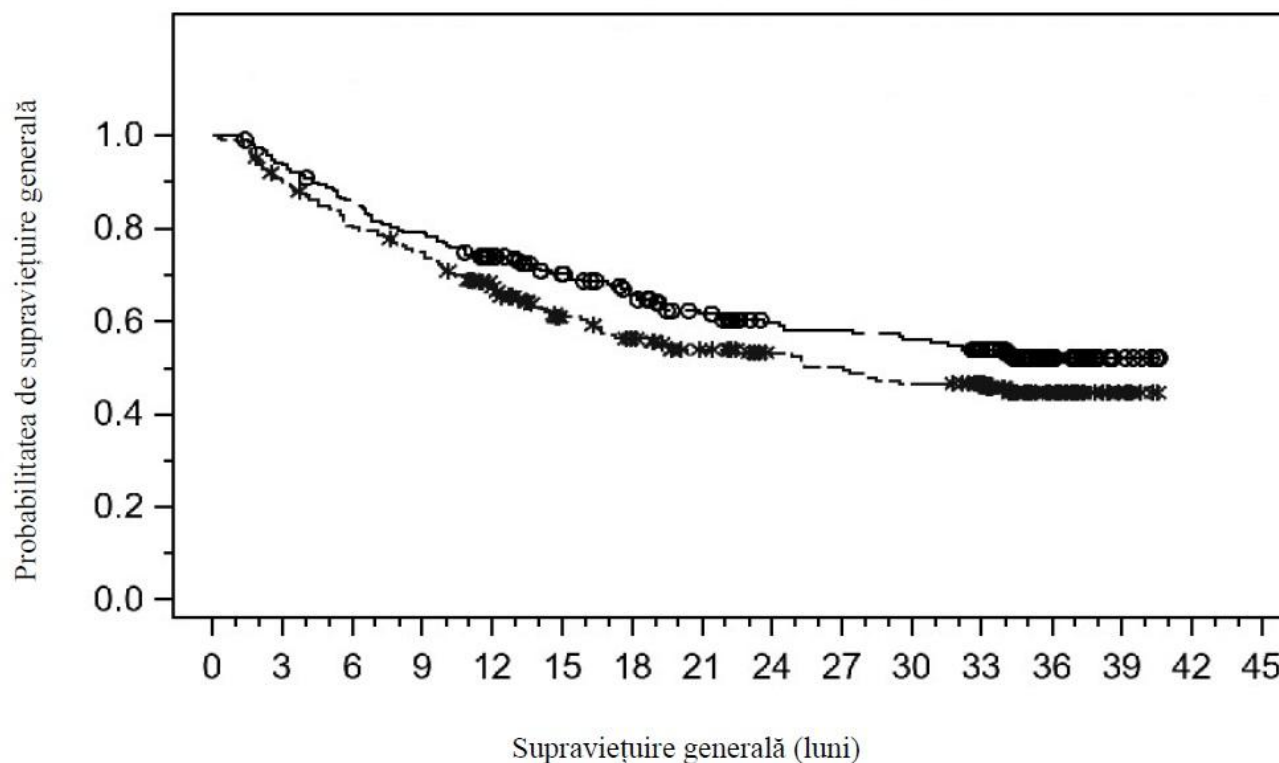
Nivolumab

212 98 71 57 41 34 27 24 22 20 14 8 2 0

---○--- Nivolumab/relatlimab (evenimente: 124/209), valoare mediană (ÎI 95%): 6,67 luni (4,67, 11,99)

---*--- Nivolumab (evenimente: 155/212), valoare mediană (ÎI 95%): 2,96 luni (2,79, 4,50)

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab/relatlimab

209 195 177 164 147 128 114 98 85 83 80 68 29 6 0

Nivolumab

212 189 168 155 132 106 94 82 72 68 63 56 27 6 0

- Nivolumab/relatlimab (evenimente: 89/209), valoare mediană (Î 95%): nedispunibil (27,43, nedispunibil)
 ---*--- Nivolumab (evenimente: 104/212), valoare mediană (Î 95%): 27,04 luni (17,12, nedispunibil)

Profilul de siguranță

Tratamentul cu nivolumab în combinație cu relatlimab este asociat cu reacții adverse mediate imun (vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate”). Recomandările privind conduita terapeutică pentru aceste reacții adverse sunt descrise în *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt fatigabilitatea (41%), durerea musculo-scheletică (32%), erupțiile cutanate tranzitorii (29%), artralgia (26%), diareea (26%), pruritul (26%), cefaleea (20%), greața (19%), tusea (16%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (16%), durerea abdominală (14%), vitiligo (13%), febra (12%), constipația (11%), infecțiile tractului urinar (11%), dispneea (10%) și vărsăturile (10%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt insuficiența suprarenală (1,4%), anemia (1,4%), dursalgia (1,1%), colita (1,1%), diareea (1,1%), miocardita (1,1%), pneumonia (1,1%) și infecțiile tractului urinar (1,1%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 la pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) a fost de 43% în cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab și de 35% în cazul pacienților tratați cu nivolumab.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța nivolumab în combinație cu relatlimab a fost evaluată la 355 pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) (studiul CA224047). Reacțiile adverse raportate în setul de date pentru pacienți tratați cu nivolumab în combinație cu relatlimab, cu o perioadă mediană de monitorizare de 19,94 luni, sunt prezentate în Tabelul 3. Frecvențele incluse mai sus și în Tabelul 3 se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din toate cauzele. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse în cadrul studiilor clinice

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții ale tractului urinar
Frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Mai puțin frecvente	foliculită
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie ^a , limfopenie ^a , neutropenie ^a , leucopenie ^a
Frecvente	trombocitopenie ^a , eozinofilie
Mai puțin frecvente	anemie hemolitică
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidism
Frecvente	insuficiență suprarenală, hipofizită, hipertiroidism, tiroidită
Mai puțin frecvente	hipopituitarism, hipogonadism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	diabet zaharat, hipoglicemie ^a , scădere în greutate, hiperuricemie, hipoalbuminemie, deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	neuropatie periferică, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	encefalită, sindrom Guillain-Barré, nevrită optică, miastenia gravis
Tulburări oculare	
Frecvente	uveită, tulburări de vedere, xeroftalmie, hipersecreție lacrimală
Mai puțin frecvente	boală Vogt-Koyanagi-Harada, hiperemie oculară
Tulburări cardiace	

Frecvente	miocardită
Mai puțin frecvente	revărsat pericardic
Tulburări vasculare	
Frecvente	flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită ^b , congestie nazală
Mai puțin frecvente	astm bronșic, revărsat pleural
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație
Frecvente	colită, pancreatită, gastrită, disfagie, stomatită, xerostomie
Mai puțin frecvente	esofagită
Rare	insuficiență pancreatică exocrină
Cu frecvență necunoscută	boală celiacă
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hepatită
Mai puțin frecvente	colangită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii, vitiligo, prurit
Frecvente	alopecie, keratoză lichenoidă, reacție de fotosensibilitate, xerodermie
Mai puțin frecvente	pemfigoid, psoriazis, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică, artralgie
Frecvente	artrită, spasme musculare, slăbiciune musculară
Mai puțin frecvente	miozită, sindrom Sjogren, polimialgie reumatică, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală, proteinurie
Mai puțin frecvente	nefrită
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	azoospermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	edem, boală asemănătoare gripei, frisoane
Rare	serozită
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	creștere a valorii serice a AST ^a , creștere a valorii serice a ALT ^a , hiponatremie ^a , creștere a valorii creatininemiei ^a , creștere a valorii fosfatazei alcaline ^a , hiperpotasemie ^a , hipocalcemie ^a , hipomagneziemie ^a , hipercalcemie ^a , hipopotasemie ^a
Frecvente	creștere a valorii bilirubinemiei ^a , hipernatremie ^a , hipermagneziemie ^a , creștere a valorii troponinei, creștere a valorii serice a gama-glutamil transferazei, creștere a valorii lactat dehidrogenazei din sânge, creștere a valorii lipazemiei, creștere a valorii amilazemiei
Mai puțin frecvente	creștere a valorii proteinei C-reactive, creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei

a - Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator.
b - A fost raportat un caz letal în studiul clinic.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, pneumonita, inclusiv boala pulmonară interstițială și infiltratul pulmonar, a survenit la 5,1% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 0,8%. Evenimentele letale au survenit la 0,28% dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 28 săptămâni (interval: 3,6-94,4). Rezoluția s-a obținut la 83,3% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,0 săptămâni (interval: 2,1-29,7+). Pneumonita mediată imun a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,7% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 55,6% dintre pacienții cu pneumonită mediată imun.

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, diareea, colita sau defecațiile frecvente au survenit la 15,8% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 2,0%. Intervalul median până la debut a fost de 14 săptămâni (interval: 0,1-95,6). Rezoluția s-a obținut la 92,7% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 3,9 săptămâni (interval: 0,1-136,9+). Colita mediată imun a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 2,0% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 33,9% dintre pacienții cu colită mediată imun.

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, rezultatele anormale ale testelor funcției hepatice au survenit la 13,2% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 3,9%. Intervalul median până la debut a fost de 11 săptămâni (interval: 2,0-144,9). Rezoluția s-a obținut la 78,7% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 1,0-88,1+). Hepatita mediată imun a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 2,0% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari la 38,3% dintre pacienții cu hepatită mediată imun.

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, nefrita sau disfuncția renală au survenit la 4,5% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 1,4%. Intervalul median până la debut a fost de 21 săptămâni (interval: 1,9-127,9). Rezoluția s-a obținut la 81,3% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 8,1 săptămâni (interval: 0,9-91,6+). Nefrita și disfuncția renală mediate imun au condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,1% dintre pacienți și au necesitat corticoterapie în doze mari (prednison ≥ 40 mg pe zi sau echivalent) la 25,0% dintre pacienții cu nefrită și disfuncție renală mediate imun.

Endocrinopatii mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, endocrinopatiile au survenit la 26% dintre pacienți.

Tulburările tiroidiene, inclusiv hipotiroidismul sau hipertiroidismul, au survenit la 20,8% dintre pacienți. Nu au existat cazuri de tulburare tiroidiană de grad 3/4. Insuficiența suprarenală (inclusiv insuficiența corticosuprarenală acută) a survenit la 4,8% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de insuficiență suprarenală de grad 3/4 a fost de 1,4%. Nu au existat cazuri de hipopituitarism de grad 3/4. Hipofizita a survenit la 1,1% dintre pacienți. Incidența hipofizitei de grad 3/4 a fost de 0,3%. Diabetul zaharat (inclusiv diabetul zaharat de tip 1) a survenit la 0,3% dintre pacienți. Incidența diabetului zaharat de grad 3/4 a fost de 0,3%.

Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 13 săptămâni (interval: 1,0-73,0). Rezoluția s-a obținut la 27,7% dintre pacienți. Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,4 și 176,0+ săptămâni. Endocrinopatiile mediate imun au condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,1% dintre pacienți și au necesitat corticoterapie în doze mari (prednison $\geq$ 40 mg pe zi sau echivalent) la 7,4% dintre pacienții cu endocrinopatii mediate imun.

Reacții adverse cutanate mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, erupțiile cutanate tranzitorii, inclusiv pruritul și vitiligo, au survenit la 45,1% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 1,4%. Intervalul median până la debut a fost de 8 săptămâni (interval: 0,1-116,4). Rezoluția s-a obținut la 47,5% dintre pacienți. Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,1 și 166,9+ săptămâni. Reacțiile adverse cutanate mediate imun au condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 0,3% dintre pacienți și au necesitat corticoterapie în doze mari (prednison $\geq$ 40 mg pe zi sau echivalent) la 3,8% dintre pacienții cu reacții adverse cutanate mediate imun.

Miocardită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, miocardita a survenit la 1,4% dintre pacienți. Incidența evenimentelor de grad 3/4 a fost de 0,6%. Intervalul median până la debut a fost de 4,14 săptămâni (interval: 2,1-6,3). Rezoluția s-a obținut la 100% dintre pacienți, intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 3 săptămâni (1,9-14,0). Miocardita a condus la oprirea definitivă a tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab la 1,4% dintre pacienți și a necesitat corticoterapie în doze mari (prednison $\geq$ 40 mg pe zi sau echivalent) la 100% dintre pacienții cu miocardită mediată imun.

Reacții legate de administrarea perfuziei

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, reacțiile de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei au survenit la 6,8% dintre pacienți. Toate incidentele au fost de grad 1/2.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în combinație cu relatlimab, procentul de pacienți care a prezentat o modificare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 3,6% pentru anemie, 5,2% pentru limfopenie, 0,3% pentru neutropenie, 0,6% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 2,9% pentru creșterea valorii serice a AST, 3,5% pentru creșterea valorii serice a ALT, 0,3% pentru creșterea valorii bilirubinemiei totale, 0,9% pentru creșterea valorii creatininemiei, 1,5% pentru hiponatremie, 1,8% pentru hiperpotasemie, 0,3% pentru hipopotasemie, 0,9% pentru hipercalcemie, 0,6% pentru hipocalcemie, 0,9% pentru hipermagneziemie și 0,6% pentru hipomagneziemie.

Imunogenitate

În studiul CA224047, dintre pacienții evaluabili pentru anticorpi anti-medicament, incidența anticorpilor anti-relatlimab și a anticorpilor neutralizanți împotriva relatlimab asociați tratamentului în grupul de tratament cu Opdualag a fost de 5,6% (17/301) și, respectiv, de 0,3% (1/301). Incidența anticorpilor anti-nivolumab și a anticorpilor neutralizanți împotriva nivolumab asociați tratamentului în grupul de tratament cu Opdualag a fost de 4,0% (12/299) și, respectiv, de 0,3% (1/299), similară cu cea observată în grupul de tratament cu nivolumab de 6,7% (19/283) și, respectiv, de 0,4% (1/283). Nu a existat nicio dovadă de modificare a profilului FC, a eficacității sau a siguranței în cazul dezvoltării anticorpilor anti-nivolumab sau anti-relatlimab.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 10 ianuarie 2024, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DCI COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM) și cu DC Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „*în prima linie de tratament al melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă o expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%, cu scor ECOG 0 sau 1 și fără metastaze cerebrale active*”, este **important**.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității combinației **nivolumab – relatlimab** comparativ cu nivolumab în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (HR = 0,75; IC95% [0,62 ; 0,92]; p = 0,0055) [populația ITT], cu o estimare punctuală a diferenței absolute între mediane de **5,49 luni**, într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază 3;

- rezultate privind supraviețuirea fără progresie care sugerează o heterogenitate a efectului tratamentului în funcție de nivelul expresiei PD-L1 (test de interacțiune: $p = 0,0301$), în favoarea subgrupului de pacienți ale căror tumori prezintă o expresie PD-L1 $< 1\%$ [populația AMM];
- faptul că managementul terapeutic este considerat similar între adulți și adolescenți. Deși studiul **RELATIVITY 047** nu a inclus adolescenți, datele de eficacitate la adulți au fost acceptate ca fiind extrapolabile la adolescenții de **12 ani și peste**;

și în pofida:

- lipsei demonstrației unui beneficiu în supraviețuirea globală;
- unui profil de tolerabilitate caracterizat printr-o creștere a incidenței reacțiilor adverse (RA) de grade 3–4 (22% dintre pacienții din grupul nivolumab + relatlimab față de 12,0% în grupul nivolumab) și a evenimentelor adverse grave (16,1% față de 8,4%), considerate ca fiind legate de tratament;
- imposibilității de a formula o concluzie formală pe baza rezultatelor exploratorii ale criteriilor secundare de evaluare, inclusiv calitatea vieții;
- lipsei datelor comparative față de asocierea **nivolumab – ipilimumab**, ceea ce face imposibilă definirea exactă a poziționării tratamentului **nivolumab/relatlimab** comparativ cu această asociere;

Comisia consideră că **OPDUALAG (nivolumab/relatlimab) 240 mg/80 mg**, aduce o ameliorare minoră a serviciului medical oferit (ASMR IV) comparativ cu nivolumab, în prima linie de tratament al melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresia PD-L1 $< 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, cu scor ECOG 0 sau 1 și fără metastaze cerebrale active.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA950, publicat la data de 7 februarie 2024, nivolumab–relatlimab este **recomandat** ca opțiune terapeutică *pentru pacienții netratați anterior cu melanom avansat (nerezecabil sau metastatic)*, începând cu vârsta de **12 ani**, numai dacă:

- tratamentul cu **nivolumab–relatlimab** este întrerupt după **2 ani** de administrare sau mai devreme, în cazul progresiei bolii, și
- compania îl furnizează conform aranjamentului comercial stabilit.

Persoanele cu **melanom avansat** primesc de obicei tratament cu **nivolumab în asociere cu ipilimumab**. Atunci când această schemă nu este adecvată, pacienții pot primi **nivolumab** sau **pembrolizumab**. În practica clinică, majoritatea pacienților întrerup aceste tratamente după **2 ani**, iar această ipoteză a fost utilizată de companie și în modelul economic. În consecință, și tratamentul cu **nivolumab–relatlimab** va fi oprit după **2 ani**.

Datele din studiile clinice arată că pacienții tratați cu **nivolumab–relatlimab** au o perioadă mai lungă până la progresia bolii comparativ cu cei tratați cu **nivolumab**. Nu există dovezi directe care să compare **nivolumab–**

relatlimab cu **pembrolizumab** sau cu **nivolumab plus ipilimumab**. Totuși, comparațiile indirecte sugerează că pacienții tratați cu **nivolumab–relatlimab** au o perioadă mai lungă până la progresia bolii decât cei tratați cu **pembrolizumab**. Comparativ cu **nivolumab plus ipilimumab**, dovezile sugerează că **nivolumab–relatlimab** are o eficacitate similară.

De asemenea, dovezile indirecte sugerează că pacienții tratați cu **nivolumab–relatlimab** trăiesc mai mult decât cei care primesc alte tratamente, însă datele disponibile sunt încă insuficiente pentru a confirma cu certitudine acest aspect.

Din cauza incertitudinilor legate de eficacitatea clinică, estimările de **cost-eficacitate** trebuie să se situeze către limita inferioară a intervalului pe care **NICE** îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor **NHS**. Estimările pentru comparația cu **pembrolizumab** și cu **nivolumab plus ipilimumab**, care reprezintă tratamentele cel mai frecvent utilizate în **NHS**, se află la sau sub această limită inferioară. În concluzie, **nivolumab–relatlimab** este recomandat.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2645 din 7 iunie 2024 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „*tratament de primă linie al melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste*”, **nivolumab–relatlimab (Opdualag®)** este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază II/III, realizat la adulți cu melanom avansat netratat anterior, combinația cu doză fixă **nivolumab–relatlimab** a fost asociată cu o **îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresie**, comparativ cu imunoterapia în monoterapie.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu nivolumab–relatlimab. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)/ G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane (IQWiG/G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM) și cu DC Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „*Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%*”.

Studiul clinic – derulat pe teritoriul României

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare autorizația și raportul intermediar, care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic al medicamentului cu DCI COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+ RELATLIMABUM) pentru indicația terapeutică: „Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%”.

Studiul clinic cu protocolul CA224-047 și cu numărul de identificare EudraCT 2017-003583-12 (NCT03470922) este un studiu de fază 2/3 multicentric, cu numele: „**A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma (Un studiu randomizat, dublu-orb, de fază 2/3, al relatlimab în combinație cu nivolumab comparativ cu nivolumab la participanți cu melanom metastatic sau nerezecabil, anterior netratat)**”.

Acest studiu, având autorizația de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu nr. 20441E /30.09.2019, a fost derulat și în România, inițial în 4 instituții medicale:

- Institutul Regional de Oncologie Iași, Secția Clinică Oncologie Medicală, Iași,
- Institutul Oncologic “Prof. Dr. Al. Trestioreanu” București, Departament Oncologie Medicală, București,
- Institutul Oncologic “Prof. Dr. Ion Chiricuță”, Departament Oncologie Medicală, Cluj-Napoca,
- SC Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL, Departament Oncologie Medicală, Craiova.

Ulterior, în anul 2022, conform adresei înregistrate la ANMDMR cu nr. 16416/08.12.2022 a fost închis centrul de investigație clinică din Iași.

Studiul a fost planificat a se desfășura în România pe o perioadă de 3 ani, 6 luni și 1 zi, conform documentului publicat pe site-ul Clinical Trials Register. Pentru România, a fost planificată înrolarea unui număr de 50 de pacienți, conform aceluiași document publicat. Studiul s-a desfășurat în mai multe țări. Numărul de participanți preconizați în tot studiul a fost de 1.000.

Documentația depusă de către solicitant a cuprins și autorizația studiului clinic cu nr. EudraCT: 2024-510913-13-00. Această autorizație a fost emisă de către ANMDMR în data de 15.04.2024 având nr. de înregistrare la ANMDMR 12420E. Autorizația menționează același cod de protocol, același titlu al studiului cu cele menționate în autorizația precedentă, însă sunt specificate doar 2 centre de investigație clinică: un centru din Craiova și un centru din Cluj Napoca.

Solicitantul a depus în cadrul documentației primul raport al studiului clinic cu protocol CA224-047. Acesta este un raport intermediar al studiului. Detalii privind design-ul studiului clinic cu protocol CA224-047 precum și rezultatele obținute sunt prezentate la secțiunea *Eficacitate și siguranță clinică*.

Conform raportului intermediar, Relatlimab + nivolumab FDC (BMS-986213) reprezintă un nou regim de tratament care oferă rezultate îmbunătățite privind eficacitatea PFS (supraviețuire fără progresie) la pacienții cu

melanom avansat sau metastatic, comparativ cu monoterapia cu nivolumab, care reprezintă tratamentul standard actual pentru această populație de pacienți.

- Regimul BMS-986213 a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic în PFS, comparativ cu nivolumab standard 480 mg Q4W. Supraviețuirea fără progresie a favorizat BMS-986213 în toate subgrupurile majore definite de factorii de stratificare.
- Regimul BMS-986213 a prezentat un profil de siguranță gestionabil, consistent cu mecanismele de acțiune ale relatlimab și nivolumab, și acceptabil în contextul activității clinice observate. Nu au fost identificate tipuri noi de evenimente clinice semnificative.

Evaluarea a fost realizată de un Comitet Independent Central de Revizuire Orb, format din experți care nu au cunoștință despre tratamentul administrat participanților. Studiul se află încă în desfășurare.

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

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, BRISTOL MYERS SQUIBB MARKETING SERVICES SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul DCI COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+ RELATLIMABUM) și cu DC Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „*Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 8 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Luxemburg, Grecia, Polonia și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Melanoamele diagnosticate în stadii incipiente sunt tratate în principal prin intervenție chirurgicală, utilizând tehnica exciziei largi în cazul în care biopsia excizională evidențiază margini pozitive sau apropiate. Tratamentul melanomului avansat, caracterizat prin diseminarea la nivelul ganglionilor limfatici, organelor interne sau oaselor, poate include intervenții chirurgicale, radioterapie, terapii țintite sau imunoterapie.

Terapia imun-oncologică (IO) și terapiile țintite aprobate în Uniunea Europeană pentru tratamentul de primă linie al melanomului avansat, precum și rezultatele privind eficacitatea acestora, sunt prezentate în tabelul de mai jos (conform ghidului ESMO) (Tabelul 4).

Tratamentul standard de primă linie pentru melanomul stadiul III/IV nerezecabil constă în blocarea PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), blocarea PD-1 (nivolumab) în asociere cu blocarea proteinei citotoxice T limfocitare asociate antigenului 4 (CTLA-4) (ipilimumab) și, în cazul melanomului cu mutația BRAFV600, inhibarea proto-

oncogenei B-Raf (BRAF) (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) în combinație cu inhibarea kinazei activate de mitogen (MEK) (cobimetinib, trametinib, binimetinib). Alegerea între terapiile țintite și imunoterapie în prima linie este în prezent investigată în studii prospective (SECOMBIT, NCT02631447), având ca obiectiv definirea celei mai eficiente secvențieri a tratamentului combinat în termeni de supraviețuire globală, principala variabilă de eficacitate.

Până în prezent nu există comparații randomizate directe între cele două abordări, însă meta-analizele sugerează că, deși terapiile țintite oferă rezultate superioare în primele 12 luni, pacienții tratați cu imunoterapie pot prezenta o supraviețuire mai bună după un an. Pentru pacienții la care imunoterapia poate fi administrată în siguranță în primele luni, respectiv cei cu tumori care nu prezintă o progresie rapidă și care nu amenință imediat un organ sau o funcție vitală, imunoterapia ar trebui considerată opțiunea de primă linie, păstrând terapiile țintite pentru liniile ulterioare.

Tabelul 4: Terapiile imun-oncologice și terapiile țintite aprobate în UE pentru tratamentul sistemic de primă linie al melanomului avansat, nerezecabil, utilizate în practica clinică de rutină (ghid ESMO)

		Nivolumab (CM66)	Nivolumab + Ipilimumab (CM67)	Nivolumab (CM67)	Pembrolizumab (KN006)	Dabrafenib + Trametinib (COMBI-d)	Dabrafenib + Trametinib (COMBI-v)	Vemurafenib + Cobimetinib (coBRIM)	Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS)
Study design	Primary Endpoint	OS	PFS, OS	PFS, OS	PFS, OS	PFS	OS ^b	PFS	PFS
	BRAF status	WILD TYPE	AC	AC	AC	MUTANT	MUTANT	MUTANT	MUTANT
	Study Arms	Nivo (n=210) vs Dacarbazine (n=208)	Nivo+Ipi (n=314) vs Ipi (n=315)	Nivo (n=316) vs Ipi (n=315)	P (n=279 Q2W, n=277 Q3W) vs I (n=278)	D+T (n=211) vs Dabrafenib (n=212)	D+T (n=352) vs Vemurafenib (n=352)	V+C (n=247) vs Vemurafenib (n=248)	E+B (n=192) vs Vemurafenib (n=191)
Efficacy	mPFS (mos) (HR)	mFU 6.8m: Investigator 5.1 vs 2.2 (HR 0.43)	mFU 12.2m: Investigator 11.5 vs 2.9 (HR 0.42)	mFU 12.2m: Investigator 6.9 vs 2.9 (HR 0.57)	mFU 7.9m: BICR 5.5m/4.1m vs 2.8m (HR 0.58)	mFU 9m: Investigator 9.3 vs 8.8 (HR 0.75)	mFU 11m: Investigator 11.4 vs 7.3 (HR 0.56)	mFU 7.3m: Investigator 9.9 vs 6.2 (HR 0.51)	mFU 16.6m: BICR 14.9 vs 7.3 (HR 0.54)
	mOS (mos) (HR)	Min FU 60m: 37.3 vs 11.2 (HR 0.5)	Min FU 60m: NR vs 19.9 (HR 0.52)	Min FU 60m: 36.9 vs 19.9 (HR 0.63)	mFU 66.7m: 32.7 vs 15.9 (HR 0.74)	mFU 22m (pooled): 25.9m ^a	mFU 22m (pooled): 25.9m	mFU 21.2m: 22.5 vs 17.4	mFU 60.6m: 33.6 vs 16.9 (HR 0.62)
Safety	D/C due to any grade AE/Rs	mFU 6.8m: 6.8% vs 11.7% (AEs)	mFU 12.2m: 36.4% vs 14.8% (ARs)	mFU 12.2m: 7.7% vs 14.8% (ARs)	mFU 7.9m: 4%/6.9% vs 9.4% (ARs)	mFU 20m: 11% vs 7% (AEs)	mFU 11m: 13% vs 12% (AEs)	mFU 14.2m: 11% vs 7% (ARs)	mFU 16.6m: 6% vs 14% (ARs)

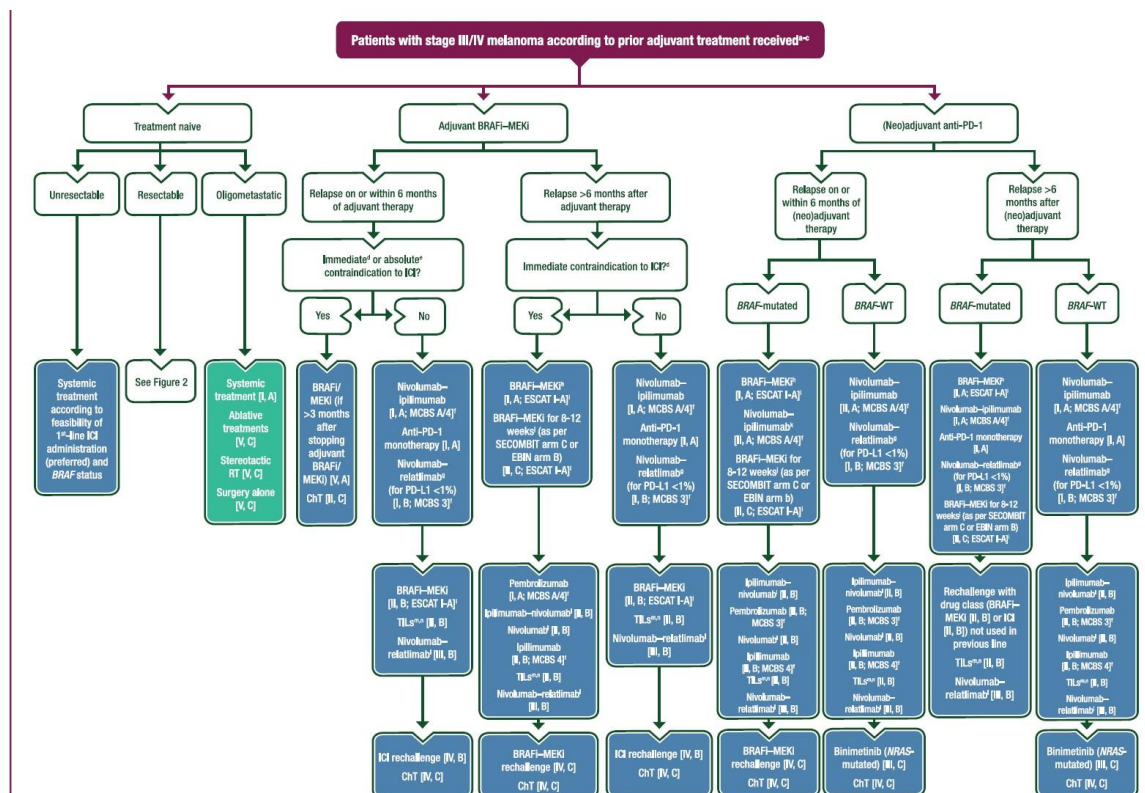
Abbreviations: mFU = median follow-up; minFU = minimum follow-up.

^a This was the pooled combination experimental arm.

^b The combi-V OS primary data was: mFU 11m, NR vs 17.2 (HR 0.69)

În ciuda îmbunătățirilor obținute în ceea ce privește supraviețuirea globală prin tratamentele sistemice disponibile în prezent (inhibitorii punctelor de control imun și terapiile țintite), numeroase aspecte rămân încă neelucidate, rezistența la tratament reprezentând în continuare o provocare; prin urmare, includerea pacienților în studii clinice constituie o prioritate în toate situațiile, ori de câte ori este posibil. Algoritmii propuși pentru managementul melanomului nerezecabil stadiul III și IV sunt prezentați în Figura 3.

Figura 3: Algoritm propus pentru managementul pacienților cu melanom stadiul III/IV, în funcție de tratamentul adjuvant anterior administrat.



BM – metastaze cerebrale; BRAFi – inhibitor BRAF; ChT – chimioterapie; ctDNA – ADN tumoral circulant; EMA – Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT – Scala ESMO pentru Acționabilitatea Clinică a Țintelor Moleculare; ESMO – Societatea Europeană de Oncologie Medicală; FDA – Administrația pentru Alimente și Medicamente (SUA); ICI – inhibitor al punctelor de control imun; LDH – lactat dehidrogenază; M – metastază; MCBS – Scala ESMO a Magnitudinii Beneficiului Clinic; MEKi – inhibitor MEK; NGS – secvențiere de nouă generație; PD-1 – proteina 1 de moarte celulară programată; PD-L1 – ligandul 1 al morții celulare programate; PS – status de performanță; RT – radioterapie; TIL – limfocit infiltrant tumoral; T-VEC – talimogen laherparepvec; WG – grup de lucru; WT – tip sălbatic.

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“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”;

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării 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”,**

solicitantul a ales ca și comparator pentru analiza costurilor terapiei, asocierea medicamentelor **inovative** cu **DC OPDIVO (DCI NIVOLUMABUM)** și cu **DC YERVOY (DCI IPILIMUMABUM)**. Acestea **corespund** criteriilor de alegere a comparatorului.

Conform OMS nr. 564/499/2021 actualizat, **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 147, cod (L01XC17):**

DCI NIVOLUMABUM, este următorul:

1. MELANOMUL MALIGN

I. Indicații (fac obiectul unui contract cost-volum):

1. Indicația 1 indicație de tratament cu intenție paleativă - **pacienți adulți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) -**

2. Indicația 2- indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

a) **pacienți adulți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală .**

b) **Pacienți adulți și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom în stadiul IIB sau IIC, la care s-a efectuat rezecție completă**

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

• Status de performanță ECOG 0-2*)

• Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)*)

Nivolumab se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală

- Status de performanță ECOG 0-1

- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).

La inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

1. Pentru pacienții menționați la lit. a) indicația 2

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab

- Status de performanță ECOG 0-2

2. Pentru pacienții menționați la lit b) indicația 2

- Pacienți adulți și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste
- Melanom malign stadiile IIB sau IIC, la care s-a efectuat rezecție completă
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab

- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații:

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiP-D1/antiPD-L1 sau antiCTLA-4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual - doar pentru indicația 1, în scop paliativ
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiența hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison*)

*) Pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIB, IIC, III și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție paliativă:

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienții pentru care Nivolumab la inițiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă:

- Doza pentru indicația adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute (adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și greutate de cel puțin 50 kg)
- Pentru adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste și greutate mai mică de 50 kg: doza recomandată este de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
- În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienți:

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

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 severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidență): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidență): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

• **Pneumonită mediată imun**

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• **Colită mediată imun**

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• **Hepatită mediată imun**

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• **Nefrită sau disfuncție renală mediată imun**

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- **Endocrinopatii mediate imun**

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- **Erupții cutanate mediate imun**

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- **Alte reacții adverse mediate imun**

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism și sindrom miastenic. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- **Reacții legate de administrarea perfuziei**

În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a 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 boală, prin

instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.

- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab 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.

!! ATENȚIE - 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 până la confirmarea progresiei bolii prin creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni.

VIII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, specialitatea oncologie și hematologie pediatrică sau medici pediatri cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică pentru pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, pentru indicația de tratament cu intenție adjuvantă.

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicații (fac obiectul unui contract cost-volum)

Nivolumab este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar (NSCLC, non-small cell lung cancer), la pacienți adulți, în două situații:

1. Indicația 1 - Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

2. Indicația 2 - Nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 $\geq 1\%$

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie

I. Indicații

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONȚIUNE ESO-GASTRICĂ - tratament adjuvant pentru boala reziduală patologică după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

7. CARCINOM UROTELIAL - tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecției radicale a CUIM.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

8. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC

I. Indicații (face obiectul unui contract cost -volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină 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.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

9. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC DUPĂ CHIMIOTERAPIE ANTERIOARĂ

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

10. CANCER GASTRIC, DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PDL1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

... ..

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm că asocierea de medicamente inovative cu **DC OPDIVO (DCI NIVOLUMABUM)** și cu **DC YERVOY (DCI IPILIMUMABUM)** corespunde definiției comparatorului prezentată anterior și va fi utilizat pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC OPDIVO (DCI NIVOLUMABUM) și cu DC YERVOY (DCI IPILIMUMABUM)

Conform RCP:

OPDIVO este indicat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1.

Doze:

La adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg, doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, după cum este prezentat în Tabelul 5. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

La adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg, doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau în doză de 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, după cum este prezentat în Tabelul 5. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni; sau
- La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni.

Tabelul 5: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru melanom

	Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste: 1 mg/kg, pe durata a 30 minute	Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg): 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute Adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg): 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Ipilimumab	Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste: 3 mg/kg, pe durata a 30 minute	

Prețurile conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 1.159/15.12.2025, sunt următoarele:

Mărimea ambalajului	OPDIVO 10 mg/ml- Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10 ml (100 mg conc. pt. sol. perf.) (3 ani - flacon nedeschis)	OPDIVO 10 mg/ml - Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf. (2 ani)	OPDIVO 10 mg/ml - Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.) (2 ani)
Concentrație	10 mg/ml	10 mg/ml	10 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	5.652,36	2.226,08	6.777,49
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	5.652,36	2.226,08	6.777,49

Mărimea ambalajului	YERVOY 5 mg/ml - Cutie cu 1 flacon din sticlă x 40 ml concentrat pt. sol. perf. (200 mg ipilimumab) (3 ani)	YERVOY 5 mg/ml - Cutie cu 1 flacon din sticlă x 10 ml concentrat pt. sol. perf. (50 mg ipilimumab) (3 ani)
Concentrație	5 mg/ml	5 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalai (lei)	61.269,42	15.272,42
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	61.269,42	15.272,42

Pentru calculul costurilor terapiei, se va folosi valori medii ale greutateii corporale, conform informațiilor de pe site-ul Worlddata.info pentru adulți. Astfel, **pentru bărbați valoarea medie a greutateii corporale este 89,5 kg iar pentru femei este 73,3 kg.**

Cost terapie bărbat (89,5 kg):

1 x 89,5 = 89,5 mg nivolumab – 1 flacon 100 mg Opdivo

3 x 89,5 = 268,5 mg ipilimumabum – 1 flacon 200 mg + 2 flacoane 50 mg Yervoy

480 mg Opdivo – 4 flacoane 120 mg Opdivo

Cost terapie anual: [61.269,42 + 2 x 15.272,42 + 5.652,36] x 4 + 10 x 4 x 6.777,49 = **660.966,08 lei**

Cost terapie/3 ani: 660.966,08 + 26 x 4 x 6.777,49 = **1.365.825,04 lei**

Cost terapie femeie (73,3 kg):

1 x 73,3 = 73,3 mg nivolumab – 1 flacon 100 mg Opdivo

3 x 73,3 = 219,9 mg ipilimumabum – 1 flacon 200 mg + 1 flacon 50 mg Yervoy

480 mg Opdivo – 4 flacoane 120 mg Opdivo

Cost terapie anual: [61.269,42 + 15.272,42 + 5.652,36] x 4 + 10 x 4 x 6.777,49 = **599.876,40 lei**

Cost terapie/3 ani: 599.876,40 + 26 x 4 x 6.777,49 = **1.304.735,36 lei**

Calculul costurilor terapiei cu DC OPDUALAG (DCI COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+ RELATLIMABUM))

Conform RCP:

Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%.

Doze:

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este nivolumab 480 mg și relatlimab 160 mg, la interval de 4 săptămâni, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o durată de 30 minute. Această doză este stabilită pentru pacienți adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg.

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. GS1 23863/15.12.2025, este următorul:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon care conține nivolumabum 240 mg și relatlimabum 80 mg (3 ani)
Concentrație	240mg/80mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	21.072,95
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	21.072,95

Cost terapie anual: 2 x 32.548,81 x 13 = **547.896,7 lei**

Cost terapie/3 ani: 2 x 32.548,81 x 13 x 3 = **1.643.690,1 lei**

Analiză impact bugetar – scop informativ

	Cost terapie OPDUALAG/ an	Cost terapie OPDIVO+YERVOY/ an	% costuri față de comparator
Cazul 1 - bărbat	547.896,7 lei	660.966,08 lei	-17,10%
Cazul 2 - femeie	547.896,7 lei	599.876,40 lei	-8,66%

Analiză impact bugetar

	<i>Cost terapie OPDUALAG/ 3 ani</i>	<i>Cost terapie OPDIVO+YERVOY/ 3 ani</i>	<i>% costuri față de comparator</i>
Cazul 1 - bărbat	1.643.690,1 lei	1.365.825,04 lei	20,34%
Cazul 2 - femeie	1.643.690,1 lei	1.304.735,36 lei	25,97%

La data prezentei evaluări, calculul costurilor terapiei relevă faptul că **DC Opdualag generează între 20,34% - 25,97% costuri față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv un impact bugetar pozitiv.**

Observație

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor, întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare și având în vedere faptul că medicamentul comparator ales de către solicitant este compensat în baza unui contract cost-volum, medicamentul supus evaluării, OPDUALAG, poate beneficia cel mult de **compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar fi permis includerea necondiționată.**

5. PUNCTAJ

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	
3.2. 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; (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	
4.3. 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

6. CONCLUZII

- Melanomul este o malignitate rezultată din transformarea malignă a melanocitelor. Melanocitele derivă din creasta neurală. Prin urmare, melanomul, deși apare cel mai frecvent la nivel cutanat, se poate dezvolta și în alte localizări în care celulele de origine din creasta neurală migrează, precum tractul gastrointestinal și creierul. Rata relativă de supraviețuire la 5 ani este de 97% pentru pacienții cu melanom în stadiul 0 sau melanom in-situ, comparativ cu 30% pentru cei cu boală în stadiul IV.
- Majoritatea melanoamelor apar sub forma unor tumori superficiale, cu evoluție lentă, limitate la epiderm, unde pot persista timp de mai mulți ani. La un moment dat, probabil ca urmare a acumulării progresive de anomalii genetice, melanomul se transformă într-un nodul expansiv care depășește bariera biologică reprezentată de membrana bazală și invadează dermul. Cele mai frecvent observate mutații, în ordinea descrescătoare a frecvenței, sunt BRAF, RAS și NF1.
- Melanomul, o formă de cancer cutanat, reprezintă a șasea cauză de cancer ca frecvență în Europa, cu o estimare anuală de aproximativ 144.209 cazuri noi și peste 25.000 de decese .
- Melanoamele diagnosticate în stadii incipiente sunt tratate în principal prin intervenție chirurgicală, utilizând tehnica exciziei largi în cazul în care biopsia excizională evidențiază margini pozitive sau apropiate. Tratamentul melanomului avansat, caracterizat prin diseminarea la nivelul ganglionilor limfatici, organelor interne sau oaselor, poate include intervenții chirurgicale, radioterapie, terapii țintite sau imunoterapie.
- OPDUALAG este o combinație cu doză fixă (CDF) de nivolumab, un inhibitor al morții celulare programate-1 (anti-PD-1), și de relatlimab, un inhibitor al genei de activare a limfocitelor-3 (anti-LAG-3), indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM)** și cu **DC Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: „Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%”, întrunește punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, **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 COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM)** și cu **DC Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: „Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Opdualag (Opdualag, INN-nivolumab/relatlimab)
2. EPAR Opdualag (Opdualag; INN-nivolumab / relatlimab)
3. Aviz HAS (OPDUALAG 240 mg/80 mg.)
4. NICE GUIDANCE (Nivolumab–relatlimab for untreated unresectable or metastatic melanoma in people 12 years and over)
5. SMC ADVICE 2645 (nivolumab-relatlimab-opdualag-final-june-2024-for-website.pdf)
6. Ghiduri ESMO (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2824%2904912-3>)
7. Ghiduri ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-cutaneous-melanoma/management-of-advanced-metastatic-disease/management-of-stage-iii-iv-melanoma>)
8. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003583-12/RO>
9. Ghiduri NCCN (
10. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003583-12>
11. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03470922?term=CA224047&rank=2#study-overview>
12. <https://studii.clinice.ro/trial/studiu-pentru-tratamentul-melanomului-avansat-cu-relatlimab-si-nivolumab-comparativ-cu-nivolumab-administrat-singur/>
13. <https://www.cancer.org.au/cancer-information/types-of-cancer/melanoma>
14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470409/>
15. <https://www.cancer.gov/types/skin/patient/melanoma-treatment-pdq>
16. <https://www.nhs.uk/conditions/melanoma-skin-cancer/>
17. <https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>

Raport finalizat în data de: 24.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS,
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.