



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚII: OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți

Data depunerii dosarului

10.11.2025

Numărul dosarului

79551

Adăugare a unei noi forme farmaceutice și concentrație





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: NIVOLUMABUM
1.2. DC: OPDIVO 600 mg soluție injectabilă
1.3 Cod ATC: L01FF01
1.4 Data eliberării APP: 19 Iunie 2015
1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
1.7. Forma farmaceutică: conținut
calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrație	600 mg/5 ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon conținând 5 ml soluție injectabilă

- 1.8. . Preț aprobat conform avizului Ministerului Sănătății AFR 5297/08.09.2025

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13.660,22
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	13.660,22

- 1.9. Indicațiile terapeutice și dozele de administrare conform RCP
OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți.

Doze și mod de administrare

Pacienții cărora li se administrează în mod curent nivolumab pe cale intravenoasă, în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sau cu cabozantinib, pot trece la tratamentul cu OPDIVO soluție injectabilă.

- Administrare intravenoasă - faza de administrare de OPDIVO în tratament asociat

Doza recomandată de OPDIVO soluție perfuzabilă este nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos, pe durata a 30 minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze.



• Administrare subcutanată - faza de administrare de OPDIVO în monoterapie Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

♣ La interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos, dacă se utilizează doza de 600 mg la fiecare 2 săptămâni; sau

♣ La interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos, dacă se utilizează doza de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni. **Grupe speciale de pacienți**

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO soluție injectabilă la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională privind administrarea de nivolumab pe cale intravenoasă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Pe baza rezultatelor de FC populațională privind administrarea de nivolumab pe cale intravenoasă, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

OPDIVO soluție injectabilă este pentru administrare subcutanată

Este important să fie verificate etichetele flacoanelor pentru a fi siguri că pacientului i se administrează forma farmaceutică adecvată (pentru administrare intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

OPDIVO soluție injectabilă nu este destinat administrării pe cale intravenoasă și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, utilizând dozele specificate. Pentru administrarea dozei totale la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO soluție injectabilă.

A se administra întregul conținut al seringii de OPDIVO soluție injectabilă în țesutul subcutanat de la nivelul abdomenului sau al coapsei, pe durata a 3 până la 5 minute. A nu se împărți doza în două seringi sau în două locuri de administrare. A se alterna locurile de injectare pentru injecțiile succesive.



A nu se injecta în zone în care pielea este sensibilă, roșie sau învinețită sau în zone în care există cicatrici sau alunițe. Dacă administrarea OPDIVO soluție injectabilă este întreruptă, aceasta poate fi continuată în același loc sau într-un loc alternativ.

Pe parcursul tratamentului cu OPDIVO soluție injectabilă, alte medicamente pentru administrare subcutanată trebuie să fie injectate, de preferință, în locuri diferite.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM

A. CARCINOMUL RENAL AVANSAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații:

Combinăția nivolumab plus ipilimumab este indicată ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu **vârsta** mai mare de 18 ani
- Diagnostic de **carcinom cu celule renale clare**, confirmat histologic, **stadiul avansat** (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Pacienți cu **prognostic intermediar/nefavorabil** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):

1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
2. status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%,
3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

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).*

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacientă însărcinată sau care alăptează



- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

***) Observație:**

Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate/ale afecțiunii oncologice: determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doza 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 pacienți în aceste studii clinice.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, mai ales la pacienții cu: boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison (reprezintă **contraindicații relative** pentru acest protocol terapeutic - fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).

Prezența unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesită tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigație imagistică de referință pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt premise excepții justificate.**

- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (acesta - medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

- **În prima etapă a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (etapa de inducție - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni):**



- **nivolumab 3 mg/kg**, perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**;

- **ipilimumab 1 mg/kg** perfuzie intravenoasă, durata de **30 de minute**

- În etapa a doua a regimului terapeutic va fi administrat **doar nivolumab în monoterapie (etapa de întreținere)**, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 240 mg**, administrată intravenos în **30 minute**, la fiecare **2 săptămâni**;

- **SAU**

- la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos în **60 minute**, la fiecare **4 săptămâni**

- Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. **Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.**

- Testele funcției hepatice și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.

- Nu se recomandă reducerea dozelor.

- În cazul unor efecte secundare mediate imun, 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 hepatitică, etc

- Se va adăuga **terapie cu rol imunosupresiv** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În urma administrării **nivolumab în asociere cu ipilimumab** cele mai frecvente efecte secundare au fost **fatigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%)**. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. **Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție**. Ulterior, monitorizarea imagistică va fi efectuată la un interval apreciat ca fiind **optim și posibil de realizat de către medicul curant**.



• Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă **consulturi interdisciplinare**, în funcție de tipul toxicității.

• 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. Criterii de întrerupere a tratamentului

• **Evoluția bolii pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie să conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatică (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament și care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)**

• **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**

VII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul inovativ cu DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 600 mg soluție injectabilă în indicația terapeutică: „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr.861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Cererea de evaluare a companiei vizează adăugarea în indicația sus-menționată a unei noi forme farmaceutice și a concentrației corespunzătoare pentru medicamentul Opdivo (Nivolumabum) inclus în Listă.

2. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

În conformitate cu prevederile Notei 2 din subsolul Tabelului nr. 1 la ordin, pentru emiterea deciziei de adăugare în Listă a unei noi forme farmaceutice și a concentrației aferente acesteia pentru medicamentul evaluat, este necesar ca analiza de impact financiar să evidențieze un impact negativ sau neutru comparativ cu comparatorul. Comparatorul este reprezentat de medicamentul cu forma farmaceutică sau concentrația corespunzătoare DCI deja



compensată și inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, în aceeași indicație, respectiv Opdivo (Nivolumabum) 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (nota 1 asociată Tabelului nr. 1).

Analiza de impact financiar se realizează în conformitate cu metodologia prevăzută în Anexa nr. 2 la ordin, Partea I, Cap. A, punctul 23, nota 1 – costul terapiei. Costul terapiei se calculează utilizând prețul cu amănuntul maximal cu TVA, conform Catalogului național al prețurilor medicamentelor de uz uman (Canamed), aprobat la data evaluării sau aprobat de Ministerul Sănătății prin aviz intern de preț, cu valoarea în vigoare la data evaluării. Calculul se efectuează în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.

Costul terapiei se determină pe baza dozei recomandate a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat. În situația în care, pentru comparatorul ales, sunt disponibile pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele acestuia, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul, costul terapiei se raportează la medicamentul generic sau biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA, aprobat în Canamed la data evaluării.

Calculul comparativ al costurilor terapiei (prezentat sumarizat în Tabelul nr.1)

Opdivo (nivolumab) 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

RCP¹: OPDIVO în asociere cu ipilimumab (dozele au fost raportate la un pacient cu o greutate medie de 70 kg)

Doza recomandată la pacienții cu carcinom renal este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab.

Cost anual administrare Nivolumab i.v. (pentru primele 12 săptămâni): $4 \times [2 \text{ fl (100 mg)} \times 5652,36 \text{ lei} + 1 \text{ fl (40 mg)} \times 2226,08] = 54.123,20 \text{ lei}$

Cost anual adm. Ipilimumab i.v. (pentru primele 12 săptămâni): $4 \times 2 \text{ fl (50 mg)} \times 15272,42 \text{ lei} = 122.179,36 \text{ lei}$

Cost anual adm. Nivolumab i.v. (începând cu săptămâna 15): $2 \text{ fl (120 mg)} \times 6777,49 \text{ lei} \times 19 \text{ administrări} = 257.544,62 \text{ lei}$

Cost anual total: **433.847,18 lei**

Opdivo (Nivolumabum) 600 mg/5 ml soluție injectabilă

RCP¹: OPDIVO în asociere cu ipilimumab (dozele au fost raportate la un pacient cu o greutate medie de 70 kg)

- Administrare intravenoasă - faza de administrare de OPDIVO în tratament asociat

Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze.

- Administrare subcutanată - faza de administrare de OPDIVO în monoterapie



Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, administrată intravenos.

Cost anual administrare Nivolumab i.v.(pentru primele 12 săptămâni): $4 \times [2 \text{ fl (100 mg)} \times 5652,36 \text{ lei} + 1 \text{ fl (40 mg)} \times 2226,08] = 54.123,20 \text{ lei}$

Cost anual administrare Ipilimumab i.v.(pentru primele 12 săptămâni): $4 \times 2 \text{ fl (50 mg)} \times 15272,42 \text{ lei} = 122.179,36 \text{ lei}$

Cost anual administrare Nivolumab s.c. (începând cu săptămâna 15): $1 \text{ fl} \times 13660,20 \text{ lei} \times 19 \text{ administrări} = 259.543,80 \text{ lei}$

Cost anual total: **435.846,36 lei**

Observație: Calculul a fost realizat pe baza dozelor și duratei de administrare prevăzute în RCP, pentru un an de tratament per pacient, raportat la o greutate corporală medie de 70 kg, utilizând ambalajele disponibile în practica clinică adecvate dozelor recomandate, care generează costurile cele mai mici pentru sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Tabel nr.1: Calculul comparativ al costurilor terapiei (prețuri conform O.M.S. nr.5994/2024 actualizat la 02.02.2026)

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
		Cutie x 1 fl x 12 ml (120 mg)	6777,49	6777,49
Nivolumabum	Opdivo 10 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x 10 ml (100 mg)	5652,36	5652,36
		Cutie x 1 fl x 40 mg	2226,08	2226,08
Nivolumabum	Opdivo 600 mg/5 ml sol.inj.	Cutie x 1 fl x 5 ml (600 mg)	13.660,22	13.660,22
Ipilimumabum	Yervoy 5 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x 40 ml (200 mg)	61.269,42	61.269,42
Ipilimumabum	Yervoy 5 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x 10 ml (50 mg)	15.272,42	15.272,42

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică: 1.RCP Opdivo: Opdivo, INN- nivolumab

Tabel nr.2: Impactul bugetar față de comparator

Denumire Comercială	Cost anual terapie (lei)	Impact bugetar față de comparator (%)
Opdivo 10 mg/ml conc.pt.sol.perf. în asociere cu Yervoy 5 mg/ml conc.pt.sol.perf. (comparator)	433.847,18	-
Opdivo 600 mg/5 ml sol.inj. în asociere cu Yervoy 5 mg/ml conc.pt.sol.perf.	435.846,36	+ 0,46 %



Analiza de impact financiar evidențiază un **impact neutru** al medicamentului Opdivo (Nivolumab) 600 mg/5 ml soluție injectabilă față de comparatorul Opdivo (Nivolumab) 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, în indicația de tratament al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți, ca terapie asociată cu ipilimumab de primă linie.

3. CONCLUZII

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul OPDIVO (nivolumab) 600 mg soluție injectabilă îndeplinește criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1, pentru indicația terapeutică: „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți*”.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm adăugarea în indicația terapeutică „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți*”, indicație ce face obiectul unui contract cost-volum, a formei farmaceutice soluție injectabilă cu concentrația de 600 mg/5 ml pentru medicamentul OPDIVO (Nivolumabum) inclus în Listă.

Raport finalizat in data de:27 .02.2026

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Verificat

Șef Serviciu SETS Mihaela Popescu