



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

***INDICAȚIE: în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al
carcinomului renal avansat, la adulți***

Data depunerii dosarului

10.11.2025

Numărul dosarului

79556

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: Soluție injectabilă

1.8. 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 cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, 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.

Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni, în asociere cu cabozantinib 40 mg în fiecare zi, administrat pe cale orală.

Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

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 $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

OPDIVO 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. 375 cod (L01FF-L01EX): DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM^{*)}

**) Introdus prin O. nr. 5.594/1.861/2024 de la data de 22 noiembrie 2024.*

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

Nivolumab în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani

2. Confirmare histologică de carcinom renal cu componentă cu celule clare, inclusiv pacienți cu caracteristici sarcomatoide

3. Stadiu avansat inoperabil sau metastatic, netratat anterior

4. Scor de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

• Pacientă însărcinată sau care alăptează

• Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

• Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)):*

1. Metastaze cerebrale active, netratate

2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab

3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)

4. Boala interstițială pulmonară simptomatică

5. Insuficiența hepatică severă

6. Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

**) Pacienții cu orice metastaze cerebrale active, boală autoimună sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab în asociere cu cabozantinib. În absența datelor, nivolumab în asociere cu cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. Sunt permise 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 (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

Doze:

Doza recomandată este fie nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu cabozantinib 40 mg în fiecare zi, administrat pe cale orală.

Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. În schimb, dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.

Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Fiecare ml din nivolumab conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Nivolumab conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

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

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab 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.

Cabozantinib trebuie utilizat cu prudență în insuficiența renală ușoară-moderată ($CrCl$ 30 - 60 ml/min) și nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență renală severă ($CrCl < 30$ ml/min) din cauza lipsei datelor de siguranță.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab 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. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) din cauza lipsei datelor de siguranță.

Mod de administrare



Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm .

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, etc.

- 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

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastroenterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)

- 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

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

- Atunci când nivolumab se administrează în asociere cu cabozantinib, au fost raportate creșteri de gradele 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT și AST cu o frecvență mai mare, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat. Valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe toată durata acestuia. Trebuie urmate recomandările privind conduita terapeutică pentru ambele medicamente (consultați RCP-ul pentru cabozantinib). În cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice:

- Dacă ALT sau AST > 3 ori LSVN, însă ≤ 10 ori LSVN, fără o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie întrerupte, până când aceste reacții adverse se remediază până la gradele 0-1. Poate fi luată în considerare corticoterapia. După remediare, poate fi luată în considerare reluarea administrării unui singur medicament sau reluarea administrării ambelor medicamente. Dacă se reia administrarea cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib

- Dacă ALT sau AST > 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN, cu o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie oprite definitiv și poate fi luată în considerare corticoterapia

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

În setul de date provenit din administrarea nivolumab în asociere cu cabozantinib la pacienți cu RCC, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost diareea (64,7%), fatigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea musculo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotiroidia (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală (25,0%), disgeuzia (23,8%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispepsia (15,9%), amețelile (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertiroidia (10,0%). Reacțiile de grad 3 și peste 3 au apărut la 75,3% pacienții care au primit nivolumab plus cabozantinib.

În cazul toxicităților asociate combinației nivolumab și cabozantinib, evaluarea acestora în cadrul studiului de înregistrare s-a făcut separat pentru fiecare medicament; în cazul în care criteriile de întrerupere au fost îndeplinite pentru un singur medicament, tratamentul poate continua cu celălalt medicament care nu are legătură cu efectul toxic observat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. 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 cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, 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 (nivolumab) 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 acestuia 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 (nivolumab) 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

RCP Opdivo în asociere cu cabozantinib : *Doza recomandată de nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu cabozantinib 40 mg în fiecare zi, administrat pe cale orală.*

Cost anual : (2 fl [120 mg] x 6777,49 lei) x 26 administrări = 352.429,48 lei

Opdivo (nivolumab) 600 mg/5 ml soluție injectabilă

RCP¹: *Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni.*

Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Cost anual: 1 fl x 5 ml x 13660,22 lei x 26 administrări = 355.165,72 lei

Observații:

Costurile terapiei în asociere cu cabozantinib nu au fost incluse în calculul comparativ, întrucât aceasta este identică atât pentru medicamentul evaluat, cât și pentru comparator, neavând impact asupra diferenței de costuri și, implicit, asupra impactului bugetar.

Calculul a fost realizat pe baza dozelor și duratei de administrare prevăzute în RCP, pentru un an de tratament per pacient, 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)	Cost anual terapie (lei)	Impact bugetar față de comparator
Nivolumabum	Opdivo 10 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x12 ml (120 mg)	6777,49	6777,49	352.429,48	-
		Cutie x 1 fl x10 ml (100 mg)	5652,36	5652,36		

		Cutie x 1 fl x40 mg	2226,08	2226,08		
Nivolumabum	Opdivo 600 mg/5 ml sol.inj.	Cutie x 1 fl x 5 ml	13.660,22	13.660,22	355.165,72	+ 0,78 %

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

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 a carcinomului renal avansat .

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 cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți”.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm adăugarea în indicația terapeutică „OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, 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