

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIE: 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

Data depunerii dosarului

10.11.2025

Numărul dosarului

79561

Adăugare în indicația de tratament L1 a OSCC a unei noi forme farmaceutice și a concentrației corespunzătoare

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, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului: nre, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>soluție injectabilă</i>
Concentrație	<i>600 mg/5 ml (120 mg/ml)</i>
Calea de administrare	<i>administrare subcutanată</i>
Mărimea ambalajului	<i>cutie x 1 flacon x 5 ml soluție injectabilă</i>

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

Mărimea ambalajului	<i>cutie x 1 flacon x 5 ml soluție injectabilă</i>
Concentrație	<i>600 mg/5 ml (120 mg/ml)</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	<i>13.660,22</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	<i>13.660,22</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: OPDIVO 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.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Testare PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie evaluată prin testare cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcaj CE. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ.

Doze

OPDIVO în asociere cu chimioterapie - Carcinom scuamos esofagian

Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină.

Durata tratamentului

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

Tratamentul cu OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente trebuie oprit definitiv în caz de:

- Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3;
- Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice.

Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmâneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării OPDIVO.

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele. Dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre medicamente, se poate continua administrarea celorlalte medicamente. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, a OPDIVO în monoterapie sau a tratamentului numai cu chimioterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

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.

Atenționări

Tratamentul carcinomului scuamos esofagian (OSCC) după chimioterapie anterioară în prima linie

Majoritatea datelor clinice disponibile pentru carcinomul scuamos esofagian provin de la pacienți de origine asiatică.

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, artera aortă sau tractul respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru OSCC. În absența datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

Medicii trebuie să ia în considerare debutul întârziat al efectului nivolumab, înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu OSCC. A fost observat un număr mai mare de decese în primele 2,5 luni după randomizare în cazul tratamentului cu nivolumab, comparativ cu chimioterapia. Nu au putut fi identificați factori specifici asociați cu decesele timpurii.

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 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*”, 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.

1. 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 (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 în asociere cu chimioterapie - OSCC

RCP¹: Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină. Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

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 – OSCC

RCP¹: Doza recomandată de OPDIVO soluție injectabilă este fie de 600 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 1200 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină. 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 chimioterapiei administrate în asociere 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 OSCC.

2. 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 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”.*

Introducerea în Listă a formei farmaceutice Opdivo 600 mg/5 ml, soluție injectabilă cu administrare subcutanată, pentru indicația de tratament de primă linie al carcinomului scuamos esofagian metastatic/recurent (OSCC), nu determină modificări relevante ale modalității de administrare sau ale impactului bugetar comparativ cu forma farmaceutică perfuzabilă deja compensată, analiza de impact bugetar indicând o variație de + 0,78% în practica clinică curentă.

3. RECOMANDĂRI

Recomandăm adăugarea în indicația terapeutică *„OPDIVO 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”*, indicație ce face obiectul unui contract cost-volum, a formei farmaceutice soluție injectabilă cu concentrația de 600 mg/5 ml pentru medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM inclus în Listă.

Raport finalizat în data de: 04.02.2026

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Popescu