



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotririi ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine

Data depunerii dosarului

10.11.2025

Numărul dosarului

79581

Adăugare în indicația de tratament a CRC (dMMR/ MSI-H) L2+ 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: soluție injectabilă, 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 ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine.

Doze și mod de administrare

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

Doze

OPDIVO în asociere cu ipilimumab

Tratamentul CRC dMMR sau MSI-H după chimioterapie anterioară în prima linie pe bază de asocieri de fluoropirimidine

- 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.

Durata tratamentului

Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație).

S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii.

Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

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 intravenos în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului intravenos asociat sau a OPDIVO în monoterapie, administrat intravenos sau subcutanat, 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

Evaluarea statusului MSI/MMR

La evaluarea statusului MSI-H și dMMR al tumorii, este important să fie utilizată o metodologie bine validată și robustă.

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2 , metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.

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 cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine”,* 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 compensată, 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 – CRC dMMR sau MSI-H L2+

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

Doza recomandată la pacienții care au utilizat anterior chimioterapie pe bază de asocieri de fluoropirimidine pentru CRC dMMR sau MSI-H este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze, urmat de nivolumab administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 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.

Cost anual adm. Nivo 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. Ipi 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. Nivo 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 (nivolumab) 600 mg/5 ml soluție injectabilă – CRC dMMR sau MSI-H L2+

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 adm. Nivo 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. Ipi 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. Nivo 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)
Nivolumabum	Opdivo 10 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x 12 ml (120 mg)	6777,49	6777,49
		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 – prețul 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 cancerului colorectal metastazat dMMR sau MSI-H la pacienți adulți, ca terapie asociată cu ipilimumab de linia a doua și ulterior (L2+).

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 ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine”.

Introducerea în Listă a formei farmaceutice Opdivo 600 mg/5 ml soluție injectabilă cu administrare subcutanată, ca terapie asociată cu ipilimumab de linia a doua și ulterior (L2+) la pacienți adulți cu cancer colorectal metastazat MSI-H/dMMR, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine, 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 + 0,46 % în practica clinică curentă.

3. RECOMANDĂRI

Recomandăm adăugarea în indicația terapeutică: *„OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine”,* 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: 12.02.2026

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Popescu