

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIE: *în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:*

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat*

Data depunerii dosarului

07.02.2025

Numărul dosarului

8081

Actualizare protocol terapeutic – adăugare linie de tratament nouă

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: NIVOLUMABUM

1.2. DC: OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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:

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă		
Concentrație	10 mg/ml		
Calea de administrare	intravenoasă		
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10 ml (100 mg conc. pt. sol. perf.) (3 ani - flacon nedeschis)	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf. (2 ani)	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.) (2 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 322/14.04.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10 ml (100 mg conc. pt. sol. perf.) (3 ani - flacon nedeschis)	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf. (2 ani)	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)	5.550,52	2.185,97	6.655,37
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	5.550,52	2.185,97	6.655,37

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Cancer colorectal (CRC, colorectal cancer) cu deficiență de reparare a nepotririi ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient) sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high)

OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotririi ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat.

Doze și mod de administrare

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

Testare MSI/MMR

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza statusului tumoral MSI-H/dMMR trebuie evaluată cu ajutorul unui dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro (DIV) cu marcaj CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă nu este disponibil dispozitivul pentru DIV cu marcaj CE, trebuie utilizat un test validat alternativ.

Doze

OPDIVO în asociere cu ipilimumab

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Doza recomandată pentru tratamentul de primă linie al CRC dMMR sau MSI-H este de nivolumab 240 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru maximum 4 doze, urmat de nivolumab 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, așa cum este prezentat în Tabelul 1. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab. Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

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, așa cum este prezentat în Tabelul 1. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab.

Tabelul 1: Dozele recomandate și duratele perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în asociere cu ipilimumab pentru CRC dMMR sau MSI-H

		Faza de asociere, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri de tratament	Faza de monoterapie
Nivolumab	Tratament de primă linie	240 mg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
	După chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine	3 mg/kg, pe durata a 30 minute	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute
Ipilimumab		1 mg/kg, pe durata a 30 minute	

Durata tratamentului

Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sau 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).

În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni.

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. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 2. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate în RCP. Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu alte medicamente, se va consulta RCP-ul acestor alte medicamente administrate în asociere pentru informații privind dozele.

Tabelul 2: Recomandări privind modificarea tratamentului cu OPDIVO sau cu OPDIVO în asociere

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea

	Pneumonită de grad 3 sau 4	corticoterapie Se oprește definitiv tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 3 - OPDIVO în monoterapie	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei Se oprește definitiv tratamentul
	- OPDIVO+ipilimumab ^a Diaree sau colită de grad 4	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatitisă mediată imun, la pacienții fără HCC	Creștere de grad 2 a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau bilirubinei totale	Se oprește definitiv tratamentul
Hepatitisă mediată imun, la pacienții cu HCC	Dacă valoarea serică a AST/ALT este în limite normale la momentul inițial și crește la o valoare > 3 și ≤ 10 ori LSVN sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 1 și ≤ 3 ori LSVN și crește la o valoare > 5 și ≤ 10 ori LSVN sau Valoarea serică inițială a AST/ALT este > 3 și ≤ 5 ori LSVN și crește la o valoare > 8 și ≤ 10 ori LSVN.	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea la nivelul inițial a valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Valoarea serică a AST/ALT crește la > 10 ori LSVN sau Valoarea bilirubinei totale crește la > 3 ori LSVN	Se oprește definitiv tratamentul
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se oprește definitiv tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	Hipotiroidie, hipertiroidie, hipofizită simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu

	Hipotiroidie de grad 4 Hipertiroidie de grad 4 Hipofizită de grad 4 Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4 Diabet zaharat de grad 4	terapia de substituție hormonală ^b în condițiile absenței simptomelor Se oprește definitiv tratamentul
Reacții adverse cutanate mediate imun	Erupecii cutanate tranzitorii de grad 3 Erupecii cutanate tranzitorii de grad 4 Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET)	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei Se oprește definitiv tratamentul Se oprește definitiv tratamentul
Miocardită mediata imun	Miocardită de grad 2 Miocardită de grad 3 sau 4	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei ^c Se oprește definitiv tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	De grad 3 (primul eveniment) 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	Se întrerupe/întrerup temporar doza/dozele Se oprește definitiv tratamentul

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 4.0 (NCI-CTCAE v4).

a - În timpul administrării celei de-a doua faze de tratament (monoterapie cu nivolumab) în urma tratamentului asociat, se oprește definitiv tratamentul în cazul în care survin diaree sau colită de grad 3.

b - Recomandarea pentru utilizarea terapiei de substituție hormonală este prezentată în RCP.

c - Siguranța reinițierii tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab la pacienții care au avut anterior miocardită mediata imun nu este cunoscută.

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 (vezi, de asemenea, prospectul).

Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricărui 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 asociat sau a OPDIVO în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, cu excepția adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom. Datele disponibile în prezent pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sunt prezentate în RCP.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, 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, 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. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).

Mod de administrare

OPDIVO 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, aprotogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm .

OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Doza totală de OPDIVO necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Când se administrează în asociere cu ipilimumab și/sau chimioterapie, OPDIVO trebuie administrat primul urmat de administrarea ipilimumab (dacă este cazul) și apoi de chimioterapie în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi în RCP.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp-medicament, inhibitori ai PD-1/PDL-1 (proteina 1/ ligandul 1 cu rol în controlul morții celulare programate).

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman (HuMAb, *human monoclonal antibody*) de tip imunoglobulină G4 (IgG4), care se leagă de receptorul 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-1) și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un factor negativ de reglare a activității celulelor T, care s-a demonstrat că este implicat în controlul răspunsurilor imune mediate de celulele T. Legarea PD-1 de liganzii acestuia PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimați în celule de tip antigen și pot fi exprimați la nivel tumoral sau de alte celule din micromediul tumoral, duce la inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Nivolumab potențează răspunsurile mediate de celulele T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea exercitată asupra legării PD-1 de cei doi liganzi PD-L1 și PD-L2. În modelele murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale.

Inhibarea mediată de utilizarea în asociere a nivolumab (anti-PD-1) și ipilimumab (anti-CTLA-4) determină obținerea unor răspunsuri anti-tumorale mai bune la pacienții cu melanom metastazat. În modelele tumorale murine singenice, blocada dublă a PD-1 și CTLA-4 a dus la activitate anti-tumorală sinergică.

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 DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI NIVOLUMABUM), pentru indicația terapeutică: „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:*

- *tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat*”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv *adăugarea unei linii de tratament noi.*

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 *pentru aprobarea Listei 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, actualizată*, medicamentul cu **DCI NIVOLUMABUM** este inclus în *Sublista C, 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, la poziția 127, având adnotarea specifică „**1”, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de*

specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, și la poziția 110, având adnotarea specifică „**Q1”, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului pacienților cu cancer colorectal (CRC, colorectal cancer) cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient) sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high), cu DCI NIVOLUMABUM, în asociere cu ipilimumab, aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

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

... ..

C. CANCER COLORECTAL METASTAZAT (face obiectul unui contract cost-volum)

I. Indicații

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat în tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal recurent sau metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
- Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

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

- o Metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, netratate
- o Prezența unei afecțiuni auto-imune activă care necesită tratament imunosupresiv sistemic
- o Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- o Boala interstițială pulmonară simptomatică
- o Insuficiența hepatică severă
- o Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

*) 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.

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 de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 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 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.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți care urmează o dietă cu restricție de sodiu

Nivolumab - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament 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.

Ipilimumab - fiecare ml de medicament conține 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab 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 de nivolumab și ipilimumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Nivolumab și Ipilimumab se administrează 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

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. 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.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă, acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă 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 până la concentrații între 1 și 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

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, PET-CT, 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, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)

- Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de inițierea tratamentului.

Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

Reacțiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente (>20%) fiind diareea (27%) și pruritul (21%). Reacțiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 32% dintre pacienți, cu creșterea aspartat aminotransferazei (AST; 8%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT; 7%), creșterea lipazei (5%), anemie (3%), colită (3%), diaree (3%), creșterea transaminazelor (3%) și erupții cutanate (3%).

Reacțiile adverse selectate de orice grad au apărut la 39% (piele), 32% (endocrin), 27% (gastrointestinal), 26% (hepatic), 8% (renal) și 7% (pulmonar) dintre pacienți și majoritatea reacțiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic
- Nivolumab în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab 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
- Decizia medicului sau a pacientului

Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile agenților terapeutici

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.... .."

Cancer colorectal - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

La nivel mondial, cancerul de colon și rect reprezintă a doua cea mai frecventă cauză de mortalitate asociată cancerului. Rata incidenței a scăzut în țările occidentale, în principal datorită utilizării pe scară largă a colonoscopiei ca metodă de screening. Totuși, incidența acestei afecțiuni este în creștere în rândul adulților tineri.

Majoritatea cazurilor de cancer de colon sunt sporadice, iar aproximativ 5% sunt cauzate de o mutație genetică ereditară, în special în contextul sindromului Lynch (cancer colonic ereditar non-polipozic sau HNPCC) și al polipozei adenomatoase familiale (FAP). Tranziția de la epiteliul colonic normal la cancer invaziv durează câțiva ani și, de obicei, urmează o succesiune caracterizată prin acumularea de mutații genetice, formarea de adenoame și, ulterior, dezvoltarea cancerului (secvența adenom-carcinom). Anumite tipuri de cancer pot urma căi alternative, precum cele implicând sistemul de reparare a nepotrivilor ADN (MMR) și gena BRAF.

Proteinele de reparare a nepotrivilor (MMR – *Mismatch Repair*) corectează inserțiile sau delețiile din microsateliți, care sunt secvențe repetitive de ADN. MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2 sunt produse genice cunoscute ale sistemului MMR. Disfuncția acestui sistem este cunoscută sub denumirea de reparare deficitară a nepotrivilor (dMMR – *deficient Mismatch Repair*), ceea ce duce la inserarea sau ștergerea nucleotidelor repetate în microsateliți în timpul replicării ADN și la acumularea de mutații din cauza incapacității de a corecta erorile în repetarea

nucleotidelor. Această formă de instabilitate genomică este denumită instabilitate microsatelitară (MSI – *Microsatellite Instability*). Instabilitatea microsatelitară este amprenta moleculară a deficienței sistemului MMR. Termenul MSI-H este frecvent utilizat ca un substitut pentru ambele concepte: MSI-H și dMMR.

Există două forme de cancer colorectal MSI:

1. Forma ereditară, cauzată de deficiența sistemului MMR rezultată dintr-o mutație germinală în genele MMR, predispunând la sindromul Lynch (LS) sau cancer colorectal ereditar non-polipozic, care este cel mai frecvent sindrom ereditar de cancer colonic, transmis autosomal dominant;
2. Forma sporadică, care este asociată cu inactivarea somatică a aceleiași căi, cel mai adesea prin hipermetilarea (inactivare epigenetică) genei MLH1 sau prin mutații în genele MMR MLH1, MSH2, MSH6 sau PMS2, conducând la CRC sporadic MSI/dMMR.

Cancerul colorectal nu prezintă adesea simptome în stadiile incipiente. Screening-urile regulate sunt esențiale pentru depistarea precoce a bolii și inițierea tratamentului.

Simptomele comune includ:

- modificări ale tranzitului intestinal, cum ar fi diaree, constipație sau îngustarea scaunului
- sânge în scaun (sângerare rectală), fie roșu aprins, fie de culoare închisă, cu aspect de gudron
- crampe abdominale, durere sau balonare persistente
- pierdere inexplicabilă și bruscă în greutate
- senzație constantă de oboseală și lipsă de energie, chiar și cu odihnă suficientă
- anemie prin carență de fier cauzată de sângerări cronice, care determină oboseală, slăbiciune și paloare.

Prognosticul pentru cancerul de colon depinde de stadiul bolii. Cel mai important indicator prognostic este stadiul anatomopatologic. Rata de supraviețuire la 5 ani pentru cancerul de colon este de 74% în stadiul I, 66% în stadiul IIA, 58% în stadiul IIB, 37% în stadiul IIC, 73% în stadiul IIIA, 46% în stadiul IIIB, 28% în stadiul IIIC și 5% în stadiul IV. Aceste valori corespund unor rate de supraviețuire la 5 ani de 90% pentru boala localizată, 73% pentru boala regională, 13% pentru boala cu metastaze la distanță și 63% pentru toate cazurile. Factori precum vârsta pacientului, comorbiditățile și caracteristicile tumorii influențează de asemenea prognosticul.

Epidemiologie

Cancerul colorectal (CRC) este una dintre principalele cauze de deces asociat cancerului la nivel mondial, având o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 14% în cazul pacienților cu boală metastatică. La nivel global, CRC este a treia cea mai frecventă formă de cancer, cu 1,93 milioane de cazuri noi diagnosticate în 2020,

reprezentând 10% din toate cazurile noi de cancer. În 2020, în țările UE-27, se estimează că CRC a reprezentat 12,7% din toate noile diagnostice de cancer (341.419 cazuri noi de CRC) și 12,4% din toate decesele cauzate de cancer (156.105 decese din cauza CRC). Riscul de a dezvolta CRC este influențat atât de factori de mediu, cât și genetici.

Tumoriile colorectale MSI-H/dMMR sunt identificate la aproximativ 15% dintre pacienții cu CRC. Dintre pacienții cu CRC metastatic (mCRC), cei cu tumori MSI-H/dMMR reprezintă aproximativ 4-7%.

Management și tratament

Rezecția chirurgicală reprezintă standardul de tratament în cazurile de cancer de colon rezecabil. Tipul de rezecție, extensia limfadenectomiei și tehnicile specifice utilizate depind de localizarea și stadiul tumorii. Chimioterapia adjuvantă este indicată într-un subset de cazuri mai avansate de cancer de colon. Pacienții cu boală metastatică sunt tratați cu terapie sistemică. Radioterapia este rareori utilizată în cancerul de colon. În anumite cazuri, intervențiile chirurgicale pot fi efectuate în scop paliativ, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu cancer de colon avansat.

Rezultatele pacienților cu cancer colorectal metastatic (mCRC) s-au îmbunătățit semnificativ în ultimii ani, supraviețuirea mediană ajungând acum la 30 de luni în studiile clinice. Tratamentul pacienților cu mCRC trebuie privit ca un continuum al îngrijirii, în care stabilirea obiectivelor tratamentului este esențială: prelungirea supraviețuirii, vindecarea, ameliorarea simptomelor legate de tumoare, oprirea progresiei tumorale și/sau menținerea calității vieții.

Chimioterapia combinată FOLFOX (oxaliplatin, 5-FU și leucovorin/acid folinic) sau FOLFIRI (irinotecan, 5-FU și leucovorin/acid folinic) reprezintă opțiuni consacrate de tratament de primă linie standard (SOC) pentru mCRC. Ca monoterapie citostatică, cele două scheme au eficacitate similară și pot fi combinate cu terapii biologice, însă au profiluri de toxicitate diferite și pot fi alese în funcție de recomandarea medicului sau preferințele regionale. Capecitabina administrată oral poate fi utilizată în locul 5-FU administrat intravenos, în combinație cu oxaliplatinul.

Anticorpii monoclonali împotriva factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) – bevacizumab (EMA/H/C/000582/II/0014, 25/01/2008) – și împotriva receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) – cetuximab (EMA/H/C/000558, 29/06/2004) și panitumumab (EMA/H/C/000741, 03/12/2007) – sunt aprobați pentru utilizare în combinație cu chimioterapia ca tratament de primă linie în CRC, deoarece îmbunătățesc rezultatele tratamentului în mCRC.

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman care țintește receptorul PD-1 și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii săi, PD-L1 și PD-L2. Ipilimumab este un anticorp monoclonal uman care țintește CTLA-4. Inhibarea CTLA-4 poate induce răspunsuri ale celulelor T de novo și poate recruta celule T noi/suplimentare în tumoare.

Nivolumab și ipilimumab au fiecare mecanisme de acțiune distincte, dar complementare, ceea ce poate spori eficacitatea tratamentului combinat.

Nivolumab, ca monoterapie sau în combinație, este aprobat în Uniunea Europeană pentru tratamentul unei varietăți largi de tumori solide și malignități hematologice. Combinația nivolumab–ipilimumab este aprobată în UE pentru tratamentul melanomului, carcinomului renal (RCC), cancerului pulmonar non-microcelular (NSCLC), mezoteliomului pleural malign (MPM) și carcinomului scuamos esofagian (OSCC).

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată,

raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/**includerea unei noi linii de tratament** pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul colorectal (CRC) este al treilea cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial, cu 1,1 milioane de cazuri noi pe an, și reprezintă a doua cauză principală de deces prin cancer. CRC apare mai frecvent în țările cu venituri medii și mari, existând o variație de opt ori în incidență la nivel global. Această creștere poate fi asociată cu factori de risc cunoscuți, inclusiv consumul de alcool, fumatul, obezitatea, sedentarismul și tiparele alimentare (diete sărace în fructe, legume și alimente vegetale neprocesate și bogate în carne roșie, alimente procesate și grăsimi).

În Europa, în 2018, cancerul colorectal (CRC) a fost responsabil pentru al doilea cel mai mare număr de decese cauzate de cancer. Cu toate acestea, mortalitatea a scăzut din 2012. În țările cu venituri medii și mari, această scădere reflectă programele de screening și de detectare precoce, abordările terapeutice îmbunătățite (terapii sistemice, integrarea agenților biologici ghidată de biomarkeri, rezecția metastazelor și terapiile locale ablativ), oferind mai multor pacienți șansa de a obține un control prelungit al bolii și chiar vindecarea. Aproximativ 15%-30% dintre pacienți se prezintă cu metastaze, iar 20%-50% dintre pacienții cu boală inițial localizată vor dezvolta metastaze ulterior. Cele mai frecvente locații ale metastazelor sunt ficatul, urmat de plămâni, peritoneu și ganglioni limfatici îndepărtați.

Aceste Ghiduri ale Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) descriu îmbunătățirile în diagnostic, stadializare și tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic (mCRC), care au contribuit la abordările terapeutice de ultimă generație actuale, și oferă recomandări pentru managementul cuprinzător al pacienților cu mCRC.

Testarea pentru deficitul de reparare a nepotrivirilor (dMMR)/instabilitatea microsatelitară (MSI) în cancerul colorectal metastatic (mCRC) poate ajuta clinicienii în consilierea genetică, inclusiv pentru identificarea sindromului Lynch, și ar trebui realizată pentru a selecta pacienții eligibili pentru tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control imun (ICI), ca parte a evaluării moleculare inițiale.

Tumorile colorectale cu instabilitate microsatelitară înaltă (MSI-H)/deficit de reparare a nepotrivirilor (dMMR) sunt identificate la aproximativ 15% dintre pacienții cu cancer colorectal (CRC). Dintre pacienții cu mCRC, cei cu tumori MSI-H/dMMR reprezintă aproximativ 4-7%. MSI-H/dMMR este o formă de instabilitate genetică cauzată de disfuncția unui sistem de reparare a ADN-ului (proteinele de reparare a nepotrivirilor), ceea ce duce la acumularea unor unități ADN repetitive numite microsateliți. Diagnosticul molecular poate fi realizat fie prin imunohistochimie (IHC) — analizând proteinele MMR, fie prin reacție de polimerizare în lanț (PCR) — evaluând panouri de microsateliți. Cancerul colorectal MSI poate fi ereditar (sindrom Lynch) sau sporadic, ceea ce duce la o heterogenitate a acestei boli.

Pacienții cu mCRC de tip Lynch-like sunt asociați cu o vârstă mai tânără, o frecvență mai mare a metastazelor hepatice, o rezecție mai frecventă a bolii metastatice și, prin urmare, un prognostic mai favorabil comparativ cu cei cu mCRC sporadic de tip dMMR sau MSI-H. În general, cancerul MSI-H/dMMR poate fi asociat cu un prognostic favorabil în stadiile incipiente ale bolii. MSI-H/dMMR în cancerul colorectal în stadiul IV pare să fie asociat cu un prognostic mai slab (sau cu o asociere incertă cu prognosticul).

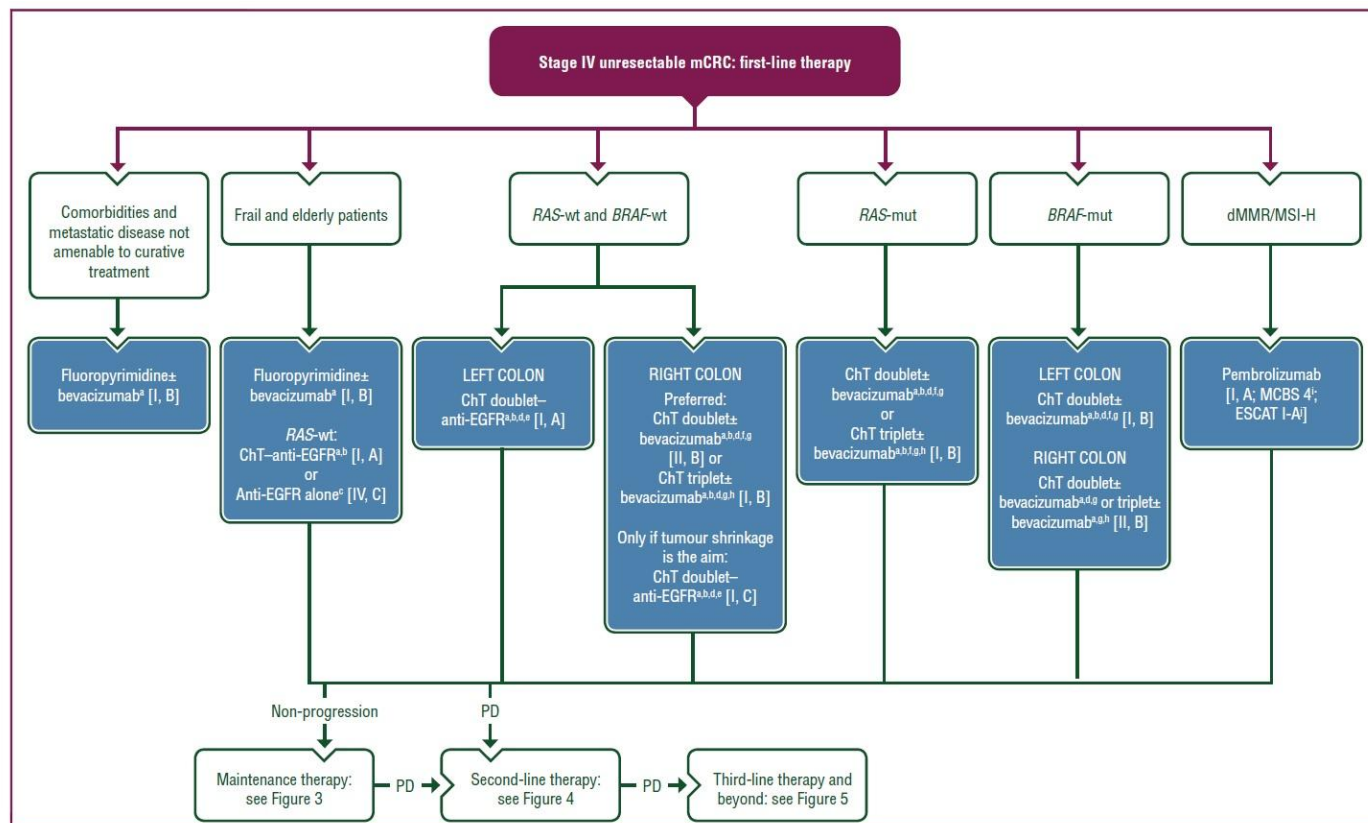
Chimioterapia combinată sub forma FOLFOX (oxaliplatin, 5-FU și leucovorin/acid folinic) sau FOLFIRI (irinotecan, 5-FU și leucovorin/acid folinic) a fost stabilită ca opțiune standard de îngrijire (SOC) de primă linie pentru cancerul colorectal metastatic și poate fi utilizată interschimbabil, în funcție de recomandarea medicului și de preferințele regionale. Timpul median până la progresie (TTP) (7 vs 7 luni, respectiv) și supraviețuirea globală mediană (OS) (15 vs 14 luni, respectiv) au fost comparabile între cele două regimuri.

Tratamentele țintite, precum bevacizumab (EMA/H/C/000582/II/0014, 25/01/2008) și cetuximab (EMA/H/C/000558, 29/06/2004), sunt aprobate în UE pentru utilizare în combinație cu chimioterapia ca tratament de primă linie în CRC, rezultând într-un interval de supraviețuire fără progresie (PFS) între 7,2 și 10,6 luni și o supraviețuire globală mediană între 18,3 și 28,7 luni.

În urma aprobării recente a pembrolizumabului în UE pentru tratamentul de primă linie al CRC metastatic MSI-H sau dMMR la adulți (EMA/H/C/003820/II/0091, 21/01/2021), ghidurile ESMO au fost actualizate pentru a recomanda pembrolizumab ca terapie de primă linie pentru mCRC MSI-H/dMMR (Figura 1).

În studiul pivotal KEYNOTE-177, supraviețuirea fără progresie mediană a fost de 16,5 luni (IC 95%: 5,4 – 32,4) cu pembrolizumab față de 8,2 luni (IC 95%: 6,1 – 10,2) cu chimioterapia (HR 0,60, IC 95%: 0,45 – 0,80). Studiul a arătat o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii globale cu pembrolizumab (OS mediană neajunsă) față de chimioterapie (OS mediană = 36,7 luni) cu un HR de 0,74 (IC 95%: 0,53 – 1,03).

Figura 1: Managementul cancerului colorectal metastatic (mCRC) stadiul IV nerezecabil în terapia de primă linie



5-FU – 5-fluorouracil; ChT – chimioterapie; dMMR – deficit de reparare a nepotrivirilor; EGFR – receptor al factorului de creștere epidermală; EMA – Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT – Scala ESMO pentru Acționabilitatea Clinică a Țintelor Moleculare; FDA – Administrația pentru Alimente și Medicamente (SUA); FOLFIRI – leucovorin + 5-fluorouracil + irinotecan; FOLFOX – leucovorin + 5-fluorouracil + oxaliplatin; FOLFIRI – leucovorin + 5-fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan; MCBS – Scala ESMO a Magnitudinii Beneficiului Clinic; mCRC – cancer colorectal metastatic; MSI-H – instabilitate microsatelitară înaltă; mut – mutant; PD – boală progresivă; PS – status de performanță; S-1 – tegafur + gimeracil + oteracil; wt – tip sălbatic (wild-type)

Totuși, există încă o nevoie medicală nesatisfăcută, deoarece mai mult de jumătate dintre pacienți nu răspund la pembrolizumab și 52% progresează sau decedează în decurs de 2 ani. Ratele ridicate de progresie primară a bolii sub pembrolizumab comparativ cu chimioterapia s-au manifestat printr-un efect negativ precoce asupra curbelor de PFS și OS, evidențiind această nevoie nesatisfăcută. Mai mulți factori, precum prezența mutațiilor RAS, sarcina tumorală mare sau metastazele hepatice/pulmonare, au fost asociați cu un beneficiu mai mic asupra PFS cu imunoterapia (IO) în monoterapie, conform mai multor studii.

Prin urmare, există o nevoie de a îmbunătăți în continuare rezultatele pentru această populație de pacienți prin opțiuni noi de tratament care pot preveni recurența și, eventual, decesul.

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman care vizează receptorul PD-1 și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii săi, PD-L1 și PD-L2. Ipilimumab este un anticorp monoclonal uman care vizează CTLA-4. Inhibarea CTLA-4 poate induce răspunsuri T-celulare de novo și poate recruta celule T noi/suplimentare către tumoare.

Nivolumab și ipilimumab au mecanisme de acțiune distincte, dar complementare, care pot îmbunătăți răspunsul la combinația lor.

Două studii clinice (CA2098HW și CA209142) investighează rolul potențial al nivolumabului în monoterapie cu sau al terapiei combinate ca opțiune de tratament în cancerul colorectal metastatic MSI-H/dMMR (mCRC). *Aplicarea actuală pentru tratamentul de primă linie cu nivo+ipi la pacienții cu mCRC nerezecabil sau MSI-H/dMMR confirmat histologic se bazează în principal pe datele studiului pivotal CA2098HW.* De asemenea, este susținută de datele din studiul CA209142, care oferă dovezi privind contribuția componentelor și rezultatele pe termen lung la pacienții cu mCRC MSI-H/dMMR tratați cu nivo+ipi.

Scopul acestei variații este de a susține extinderea indicației pentru Opdivo (nivolumab) în combinație cu Yervoy (ipilimumab) pentru tratamentul de primă linie al adulților cu cancer colorectal dMMR sau MSI-H nerezecabil sau metastatic, pe baza rezultatelor studiului pivotal CA2098HW, *un studiu randomizat, de fază 3, deschis, cu raport de 2:2:1, care compară nivolumab în monoterapie cu nivolumab în combinație cu ipilimumab și cu chimioterapia standard de îngrijire aleasă de investigator.*

Cele două obiective primare, evaluate la pacienții cu status MSI-H sau dMMR confirmat central, au fost supraviețuirea fără progresie cu nivolumab plus ipilimumab comparativ cu chimioterapia ca tratament de primă linie și supraviețuirea fără progresie cu nivolumab plus ipilimumab comparativ cu nivolumab în monoterapie la pacienți, indiferent de tratamentul sistemic anterior pentru boala metastatică. În această analiză intermediară predefinită, primul obiectiv primar (care implică nivolumab plus ipilimumab vs. chimioterapie) a fost evaluat.

Un total de 303 pacienți care nu primiseră anterior tratament sistemic pentru boala metastatică au fost repartizați aleatoriu pentru a primi nivolumab plus ipilimumab sau chimioterapie; 255 de pacienți aveau tumori MSI-H sau dMMR confirmate central. *La un timp median de urmărire de 31,5 luni (interval, 6,1 până la 48,4), rezultatele supraviețuirii fără progresie (analiza principală) au fost semnificativ mai bune cu nivolumab plus ipilimumab decât cu chimioterapia ($P < 0,001$ pentru diferența între grupuri în supraviețuirea fără progresie, calculată folosind un test log-rank stratificat cu două laturi); supraviețuirea fără progresie la 24 de luni a fost de 72% (interval de încredere [CI] 95%, 64-79) cu nivolumab plus ipilimumab, comparativ cu 14% (CI 95%, 6-25) cu chimioterapia. La 24 de luni, timpul mediu restricționat de supraviețuire a fost cu 10,6 luni (CI 95%, 8,4-12,9) mai lung cu nivolumab plus ipilimumab decât cu chimioterapia, un rezultat consistent cu analiza principală a supraviețuirii fără progresie. Evenimentele adverse legate de tratament de grad 3 sau 4 au apărut la 23% dintre pacienții din grupul nivolumab-plus-ipilimumab și la 48% dintre pacienții din grupul de chimioterapie.*

În concluzie, ***supraviețuirea fără progresie a fost mai lungă cu nivolumab plus ipilimumab decât cu chimioterapia la pacienții care nu primiseră anterior tratament sistemic pentru cancerul colorectal metastatic MSI-H sau dMMR.***

Cancer colorectal dMMR sau MSI-H

Studiu deschis efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie, la pacienții cu CRC dMMR sau MSI-H, netratați anterior, în context de boală metastazată

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pentru tratamentul de primă linie al CRC nerezecabil sau metastazat cu status tumoral cunoscut ca fiind MSI-H sau dMMR, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis, cu mai multe brațe de tratament (CA2098HW). Brațele de tratament din cadrul studiului au inclus nivolumab în monoterapie, nivolumab în asociere cu ipilimumab sau chimioterapie conform opțiunii investigatorului. Statusul MSI-H sau dMMR al tumorii a fost stabilit în conformitate cu standardele de practică locale utilizând teste PCR, NGS sau IHC. S-a efectuat evaluarea centrală a statusului MSI-H utilizând un test PCR (Idylla MSI) și a statusului dMMR utilizând un test IHC (Omnis MMR) în mod retrospectiv la probele tumorale ale pacienților utilizate pentru stabilirea la nivel local a statusului MSI-H/dMMR. Pacienții cu status MSI-H/dMMR confirmat prin oricare dintre testele centrale au reprezentat populația principală de evaluare a eficacității. Pacienții care aveau metastaze cerebrale simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare sau pacienții care au fost tratați cu inhibitori ai punctelor de control, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de localizarea tumorii (colonul drept, comparativ cu colonul stâng). Pacienții randomizați în brațul cu chimioterapie au putut utiliza asocierea de nivolumab și ipilimumab după progresia evaluată de către BICR.

În total, 303 pacienți netratați anterior în context de boală metastazată, au fost randomizați în cadrul studiului, incluzând 202 pacienți care au utilizat nivolumab în asociere cu ipilimumab și 101 pacienți care au utilizat chimioterapie. Dintre aceștia, 255 aveau status MSI-H/dMMR confirmat central, 171 în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și 84 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-au administrat nivolumab 240 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, pentru maximum 4 doze, urmat de monoterapie cu nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni. Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-au administrat: mFOLFOX6 (oxaliplatină, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Oxaliplatină 85 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus, urmat de fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab

500 mg/m² administrat înainte de mFOLFOX6 la fiecare 2 săptămâni; sau FOLFIRI (irinotecan, leucovorină și fluorouracil) cu sau fără bevacizumab sau cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorină 400 mg/m² și fluorouracil 400 mg/m² în bolus și fluorouracil 2400 mg/m² pe durata a 46 ore la fiecare 2 săptămâni. Bevacizumab 5 mg/kg sau cetuximab 500 mg/m² administrat înainte de FOLFIRI la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab. Pacienților care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni în primele 24 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 96, apoi la fiecare 16 săptămâni până în săptămâna 146, iar ulterior la fiecare 24 săptămâni.

Caracteristicile inițiale ale tuturor pacienților randomizați, netratați anterior pentru boală metastazată, au fost următoarele: vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 21-87), 46% având vârsta ≥ 65 ani și 18% ≥ 75 ani; 46% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 86% au fost caucazieni. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (54%) și ≥ 1 (46%); localizarea tumorii a fost colonul drept și, respectiv, colonul stâng la 68% și, respectiv, 32% dintre pacienți; iar 39 pacienți aveau sindrom Lynch confirmat, dintre cei 223 pacienți cu status cunoscut. Caracteristicile inițiale ale pacienților netratați anterior pentru boală metastazată, cu MSI-H/dMMR confirmat central, au fost constante în raport cu toți pacienții randomizați netratați anterior. Dintre cei 101 pacienți randomizați în brațul cu chimioterapie, la 88 s-a administrat chimioterapie conform protocolului, inclusiv regimuri conținând oxaliplatină (58%) și regimuri conținând irinotecan (42%). În plus, la 66 pacienți li s-a administrat o terapie țintită, fie bevacizumab (64%), fie cetuximab (11%).

Un criteriu principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului a fost reprezentat de SFP evaluată de către BICR conform RECIST 1.1. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus RRO evaluată de către BICR, SG și durata răspunsului.

Studiul a îndeplinit criteriul final principal, la momentul analizei interimare planificate, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP evaluată de către BICR, la pacienții cu MSI-H/dMMR confirmat central, în brațul cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu brațul cu chimioterapie. Rezultatele SFP evaluată de către BICR sunt prezentate în Tabelul 3 și Figura 2. La momentul acestei analize interimare, celelalte criterii finale, inclusiv datele din brațul cu nivolumab în monoterapie, nu au fost testate din cauza ierarhiei de testare.

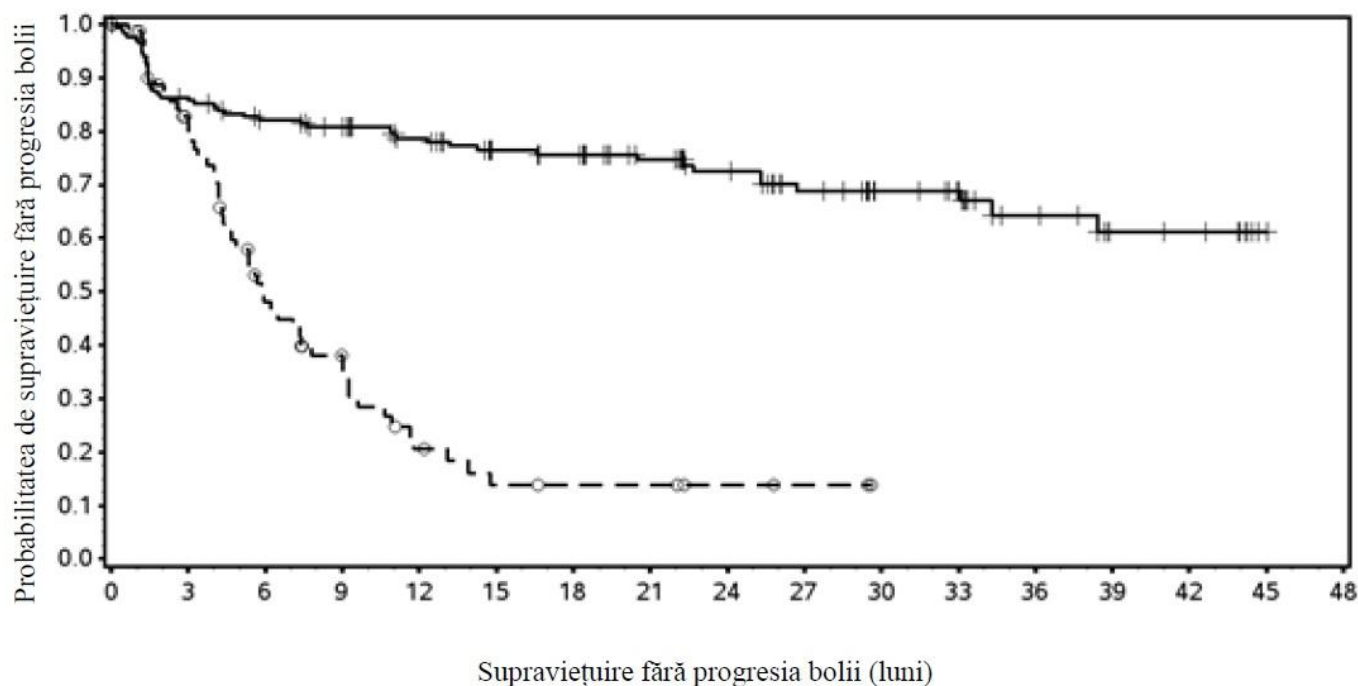
Tabelul 3: Rezultatele privind eficacitatea în tratamentul de primă linie al CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)^a

	nivolumab + ipilimumab (n = 171)	chimioterapie (n = 84)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	48 (28%)	52 (62%)
Riscul relativ	0,21	
Îl 95%	(0,14, 0,32)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
Valoarea mediană (Îl 95%) (luni)	Nu a fost atinsă (38,4, nu a fost atinsă)	5,9 (4,4, 7,8)

a - Perioadă mediană de monitorizare de 31,5 luni (interval: 6,1-48,4 luni).

b - Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP în tratamentul de primă linie al pacienților cu CRC cu status MSI-H/dMMR confirmat central (CA2098HW)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + ipilimumab

171 144 132 122 108 95 92 77 64 53 42 37 22 10 9 1 0

Chimioterapie

84 53 29 20 10 6 5 5 3 2 0 0 0 0 0 0 0

—+— Nivolumab + ipilimumab (evenimente: 48/171), valoare mediană și Îl 95%: N.A. (38,44, N.A.)

---○--- Chimioterapie (evenimente: 52/84), valoare mediană și Îl 95%: 5,85 (4,37, 7,79)

Profilul de siguranță

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul celorlalte medicamente pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță, înainte de inițierea tratamentului.

Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) pentru multiple tipuri de tumori (n = 2626), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 47 luni, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (47%), diareea (35%), erupțiile cutanate tranzitorii (37%), greața (27%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (26%), febra (23%), scăderea apetitului alimentar (22%), tusea (21%), durerea abdominală (18%), vărsăturile (18%), constipația (18%), artralgia (18%), dispneea (17%), hipotiroidia (16%), cefaleea (15%), infecțiile tractului respirator superior (13%), edemul (13%) și amețelile (10%). Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 a fost de 66% pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), 1,0% dintre reacțiile adverse cu evoluție letală fiind atribuite medicamentului de studiu. În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, s-au raportat fatigabilitate (62%), erupții cutanate tranzitorii (57%), diaree (52%), greață (42%), prurit (40%), febră (36%) și cefalee (26%), la o rată de incidență cu $\geq 10\%$ mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 360 mg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg și chimioterapie pentru NSCLC, s-au raportat anemie (32%) și neutropenie (15%), la o rată de incidență cu $\geq 10\%$ mai mare decât ratele raportate în setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în setul de date cumulat pentru pacienții tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) (n = 2.626) sunt prezentate în Tabelul 4. 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 $< 1/1.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile după punerea pe piață). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse pentru nivolumab în asociere cu alte medicamente

	În asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie)
Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Frecvente	pneumonie, bronșită, conjunctivită

Rare	meningită aseptică
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie ^{b,j} , trombocitopenie ^b , leucopenie ^b , limfopenie ^b , neutropenie ^b
Frecvente	eozinofilie
Mai puțin frecvente	neutropenie febrilă
Cu frecvență necunoscută	limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei (inclusiv sindromul de eliberare de citokine), hipersensibilitate
Rare	sarcoidoză
Cu frecvență necunoscută	rejetul transplantului de organ solid ^g
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidie
Frecvente	hipertiroidie, tiroidită, insuficiență suprarenală, hipofizită, hipopituitarism, diabet zaharat
Mai puțin frecvente	cetoacidoză diabetică
Rare	hipoparatiroidie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar, hiperglicemie ^b , hipoglicemie ^b
Frecvente	deshidratare, hipoalbuminemie, hipofosfatemie, scădere în greutate
Mai puțin frecvente	acidoză metabolică
Cu frecvență necunoscută	sindrom de liză tumorală ^h
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	amețeli, neuropatie periferică
Mai puțin frecvente	polineuropatie, paralizia nervului peronier, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), encefalită, miastenia gravis
Rare	sindrom Guillain-Barré, nevrită, mielită (inclusiv mielită transversă)
Tulburări oculare	
Frecvente	vedere încețoșată, xeroftalmie
Mai puțin frecvente	uveită, episclerită
Rare	sindrom Vogt-Koyanagi-Harada
Tulburări cardiace	
Frecvente	tahicardie, fibrilație atrială
Mai puțin frecvente	miocardită ^a , aritmie (inclusiv aritmie ventriculară) ^a , bradicardie
Cu frecvență necunoscută	afecțiuni pericardice ⁱ
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	tuse, dispnee
Frecvente	pneumonită ^a , embolie pulmonară ^a , revărsat pleural
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație

Frecvente	colită ^a , pancreatită, stomatită, gastrită, xerostomie
Mai puțin frecvente	duodenită
Rare	perforație intestinală ^a , insuficiență pancreatică exocrină, boală celiacă
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii ^c , prurit
Frecvente	alopecie, vitiligo, urticarie, xerodermie, eritem,
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, psoriazis, alte afecțiuni lichenoid ^d
Rare	necroliză epidermică toxică ^{a,e} , lichen scleros
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^f , artralgie
Frecvente	spasme musculare, slăbiciune musculară, artrită
Mai puțin frecvente	polimialgie reumatică, miopatie, miozită (inclusiv polimiozită) ^a
Rare	spondiloartropatie, sindrom Sjogren, rabdomioliză ^a
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală (inclusiv leziuni renale acute) ^a
Mai puțin frecvente	nefrită tubulointerstițială, nefrită
Rare	cistită non-infecțioasă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră, edem (inclusiv edem periferic)
Frecvente	durere toracică, durere, frisoane
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	creștere a valorii fosfatazei alcaline ^b , creștere a valorii serice a AST ^b , creștere a valorii serice a ALT ^b , creștere a valorii bilirubinei totale ^b , creștere a valorii creatininei ^b , creștere a valorii amilazei ^b , creștere a valorii lipazei ^b , hiponatremie ^b , hiperpotasemie ^b , hipopotasemie ^b , hipercalcemie ^b , hipocalcemie ^b
Frecvente	hipernatremie ^b , hipermagneziemie ^b , creștere a valorii hormonului de stimulare tiroidiană, creștere a valorii gamma-glutamyltransferazei

Este posibil ca frecvențele reacțiilor adverse prezentate în Tabelul 4 să nu poată fi atribuite în totalitate administrării de nivolumab în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente, ci pot să includă contribuții ale afecțiunii de fond sau ale medicamentelor utilizate în asociere.

a - Au fost raportate cazuri letale în studii clinice încheiate sau aflate în desfășurare.

b - 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. Vezi mai jos „Descrierea reacțiilor adverse selectate; valori anormale ale testelor de laborator”.

c - Erupțiile cutanate tranzitorii reprezintă un termen compus care include erupții cutanate maculopapulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate pruriginoase, erupții cutanate foliculare, erupții cutanate maculare, erupții cutanate morbilliforme, erupții cutanate papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate papuloacuatoase, erupții cutanate veziculare, erupții cutanate generalizate, erupții cutanate exfoliative, dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, dermatită atopică, dermatită buloasă, dermatită exfoliativă, dermatită psoriaziformă, erupții medicamentoase, erupții cutanate nodulare și pemfigoid.

d - Afecțiunile lichenoid reprezintă un termen compus care include keratoză lichenoidă și lichen plan.

e - Raportate și în studiile din afara setului de date cumulate. Frecvența se bazează pe expunerea la nivelul întregului program.

f - Durerea musculo-scheletică reprezintă un termen compus care include dorsalgia, durerea osoasă, durerea musculo-scheletică toracică, disconfortul musculo-scheletic, mialgia, mialgia intercostală, durerea cervicală, durerea la nivelul extremităților și durerea la nivelul coloanei vertebrale.

g - Eveniment după punerea pe piață.

h - A fost raportat în studiile clinice și ulterior punerii pe piață.

i - Afecțiunile pericardice reprezintă un termen compus care include pericardită, revărsat pericardic, tamponadă cardiacă și sindrom Dressler.

j - Anemia reprezintă un termen compus care include, printre alte cauze, anemie hemolitică și anemie autoimună, scăderea valorii hemoglobinei, anemie feriprivă și scăderea numărului de globule roșii din sânge.

k - Tromboza reprezintă un termen compus care include tromboză venoasă portală, tromboză venoasă pulmonară, tromboză pulmonară, tromboză aortică, tromboză arterială, tromboză venoasă profundă, tromboză venoasă pelvină, tromboză a venei cave, tromboză venoasă, tromboză venoasă la nivelul membrelor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu alte medicamente este asociat cu reacții adverse mediate imun. În urma terapiei medicale adecvate, reacțiile adverse mediate imun au ajuns la rezoluție în majoritatea cazurilor. Oprirea definitivă a tratamentului a fost în general necesară la un procent mai mare de pacienți tratați cu nivolumab în asociere cu alte medicamente comparativ cu cei tratați cu nivolumab în monoterapie. Tabelul 5 prezintă procentul de pacienți cu reacții adverse mediate imun pentru care a fost necesară oprirea definitivă a tratamentului, în funcție de schema de tratament utilizată. În plus, pentru pacienții care au prezentat un eveniment, Tabelul 5 prezintă procentul de pacienți pentru care a fost necesară corticoterapia în doze mari (echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic), în funcție de schema de tratament utilizată.

Tabelul 5: Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului sau care au necesitat corticoterapie în doze mari în funcție de schema de tratament utilizată

	Nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie) %
Reacții adverse mediate imun care au condus la oprirea definitivă a tratamentului	
Pneumonită	2,1
Colită	6
Hepatită	5
Nefrită și disfuncție renală	1,1
Endocrinopatii	2,2
Reacții cutanate	1,0
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	0,3
Reacții adverse mediate imun care au necesitat corticoterapie în doze mari^{a,b}	
Pneumonită	59
Colită	32
Hepatită	39
Nefrită și disfuncție renală	27
Endocrinopatii	18
Reacții cutanate	8
Hipersensibilitate/Reacție legată de administrarea perfuziei	18

a - echivalente cu cel puțin 40 mg prednison zilnic.

b - frecvența se bazează pe numărul de pacienți care au prezentat reacția adversă mediată imun.

Pneumonită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența pneumonitei, inclusiv a bolii pulmonare interstițiale, a fost de 6,0% (157/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) și, respectiv, 0,3% (8/2626) dintre pacienți. Patru pacienți (0,2%) au

avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,7 luni (interval: 0,1-56,8). Rezoluția s-a obținut la 129 pacienți (82,2%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 6,1 săptămâni (interval: 0,1⁺-149,3⁺).

Colită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența diareei sau colitei a fost de 26,0% (682/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) și, respectiv, 0,2% (4/2626) dintre pacienți. Doi pacienți (< 0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 1,4 luni (interval: 0,0-48,9). Rezoluția s-a obținut la 618 pacienți (91%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 2,9 săptămâni (interval: 0,1-170,0⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, incidența diareei sau colitei a fost de 46,7%, incluzând cazuri de grad 2 (13,6%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (0,4%).

Hepatită mediată imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 21,2% (556/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) și, respectiv, 1,3% (34/2626) dintre pacienți. Șapte pacienți (0,3%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 1,5 luni (interval: 0,0-36,6). Rezoluția s-a obținut la 482 pacienți (87,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,9 săptămâni (interval: 0,1-175,9⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 30,1%, incluzând cazuri de grad 2 (6,9%), grad 3 (15,8%) și grad 4 (1,8%). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru HCC, incidența rezultatelor anormale ale testelor funcției hepatice a fost de 34,3%, incluzând cazuri de grad 2 (8,4%), grad 3 (14,2%) și grad 4 (2,7%).

Nefrită și disfuncție renală mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența nefritei sau disfuncției renale a fost de 5,4% (141/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) și, respectiv, 0,4% (11/2626) dintre pacienți. Doi pacienți (< 0,1%) au avut o evoluție letală. Intervalul median până la debut a fost de 2,6 luni (interval: 0,0-34,8). Rezoluția s-a obținut la 110 pacienți (78,0%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 5,9 săptămâni (interval: 0,1-172,1⁺).

Endocrinopatii mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența tulburărilor tiroidiene a fost de 23,2% (608/2626). Tulburări tiroidiene de grad 2 și grad 3 au fost raportate la 12,7%

(333/2626) și, respectiv, 1,0% (27/2626) dintre pacienți. Hipofizita de grad 2 și grad 3 (inclusiv hipofizită limfocitară) a survenit la 1,9% (49/2626) și, respectiv, 1,5% (40/2626) dintre pacienți. Hipopituitarismul de grad 2 și grad 3 a survenit la 0,6% (16/2626) și, respectiv, 0,5% (13/2626) dintre pacienți. Insuficiența suprarenală de grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv insuficiență corticosuprarenală secundară, insuficiență corticosuprarenală acută, scăderea concentrațiilor plasmatice de corticotropină și insuficiență suprarenală mediată imun) a survenit la 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) și, respectiv, 0,2% (4/2626) dintre pacienți. Diabetul zaharat de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 (inclusiv diabet zaharat de tip 1 și cetoacidoză diabetică) a survenit la < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,3% (7/2626) și, respectiv, 0,2% (6/2626) dintre pacienți. Intervalul median până la debutul acestor endocrinopatii a fost de 2,1 luni (interval: 0,0-28,1). Rezoluția s-a obținut la 297 pacienți (40,0%). Intervalul de timp până la obținerea rezoluției a variat între 0,3 și 257,1⁺ săptămâni.

Reacții adverse cutanate mediate imun

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 46,1% (1210/2626). Cazuri de grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) și, respectiv, 0,1% (3/2626) dintre pacienți. Intervalul median până la debut a fost de 0,7 luni (interval: 0,0-33,8). Rezoluția s-a obținut la 843 pacienți (70%), intervalul median până la obținerea rezoluției fiind de 12,1 săptămâni (interval: 0,1-268,7⁺). În rândul pacienților cărora li s-a administrat nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg pentru melanom, incidența erupțiilor cutanate tranzitorii a fost de 65,2%, incluzând cazuri de grad 2 (20,3%) și grad 3 (7,8%).

Reacții legate de administrarea perfuziei

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 4,5% (118/2626). Cazuri de grad 1, grad 2, grad 3 și grad 4 au fost raportate la 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) și, respectiv, < 0,1% (1/2626) dintre pacienți. În rândul pacienților cu MPM cărora li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, incidența reacțiilor de hipersensibilitate/legate de administrarea perfuziei a fost de 12%.

Valori anormale ale testelor de laborator

La pacienții cărora li s-a administrat nivolumab în asociere cu ipilimumab (cu sau fără chimioterapie), procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a rezultatelor testelor de laborator până la anomalii de grad 3 sau 4 a fost după cum urmează: 4,8% pentru anemie, 1,8% pentru trombocitopenie, 2,2% pentru leucopenie, 6,9% pentru limfopenie, 3,3% pentru neutropenie, 2,7% pentru creșterea valorii fosfatazei alcaline, 9,8% pentru creșterea valorii serice a AST, 9,3% pentru creșterea valorii serice a ALT, 2,3% pentru creșterea valorii

bilirubinei totale, 1,8% pentru creșterea valorii creatininei, 1,4% pentru hipoalbuminemie, 7,1% pentru hiperglicemie, 0,7% pentru hipoglicemie, 7,8% pentru creșterea valorii amilazei, 16,3% pentru creșterea valorii lipazei, 0,8% pentru hipocalcemie, 0,2% pentru hipernatremie, 0,8% pentru hipercalcemie, 2,0% pentru hiperpotasemie, 0,8% pentru hipermagneziemie, 0,4% pentru hipomagneziemie, 3,0% pentru hipopotasemie și 8,7% pentru hiponatremie.

Imunogenitate

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 26,0% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 24,9% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și de 37,8% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni. Incidența anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab a fost de 0,8% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, de 1,5% pentru tratamentul cu nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni și ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și de 4,6% pentru tratamentul cu nivolumab 1 mg/kg și ipilimumab 3 mg/kg la fiecare 3 săptămâni. În rândul pacienților care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a variat între 6,3 și 13,7%, iar anticorpilor neutralizanți anti-ipilimumab au variat între 0 și 0,4%.

În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-nivolumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-nivolumab, incidența anticorpilor anti-nivolumab a fost de 33,8%, iar incidența anticorpilor neutralizanți a fost de 2,6%. În rândul pacienților tratați cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și care au putut fi evaluați pentru prezența anticorpilor anti-ipilimumab sau a anticorpilor neutralizanți anti-ipilimumab, incidența anticorpilor anti-ipilimumab a fost de 7,5%, iar a anticorpilor neutralizanți a fost de 1,6%.

2. Dovada compensării în țările 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 cu DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI NIVOLUMABUM), pentru indicația terapeutică: „*OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotririi ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:*

- *tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastizat*”,

este rambursat în total în 3 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Grecia, Cipru și Suedia.

3. CONCLUZII

- Cancerul colorectal (CRC) este al treilea cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial, cu 1,1 milioane de cazuri noi pe an, și reprezintă a doua cauză principală de deces prin cancer. CRC apare mai frecvent în țările cu venituri medii și mari, existând o variație de opt ori în incidență la nivel global.
- În 2020, în țările UE-27, se estimează că CRC a reprezentat 12,7% din toate noile diagnostice de cancer (341.419 cazuri noi de CRC) și 12,4% din toate decesele cauzate de cancer (156.105 decese din cauza CRC).
- Tumorile colorectale MSI-H/dMMR sunt identificate la aproximativ 15% dintre pacienții cu CRC. Dintre pacienții cu CRC metastatic (mCRC), cei cu tumori MSI-H/dMMR reprezintă aproximativ 4-7%.
- Cancerul colorectal nu prezintă adesea simptome în stadiile incipiente. Screening-urile regulate sunt esențiale pentru depistarea precoce a bolii și inițierea tratamentului.
- Rezecția chirurgicală reprezintă standardul de tratament în cazurile de cancer de colon rezecabil. Tipul de rezecție, extensia limfadenectomiei și tehnicile specifice utilizate depind de localizarea și stadiul tumorii.
- Pacienții cu boală metastatică sunt tratați cu terapie sistemică. Radioterapia este rareori utilizată în cancerul de colon. În anumite cazuri, intervențiile chirurgicale pot fi efectuate în scop paliativ, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții cu cancer de colon avansat.
- Rezultatele pacienților cu cancer colorectal metastatic (mCRC) s-au îmbunătățit semnificativ în ultimii ani, supraviețuirea mediană ajungând acum la 30 de luni în studiile clinice. Tratamentul pacienților cu mCRC trebuie privit ca un continuum al îngrijirii, în care stabilirea obiectivelor tratamentului este esențială: prelungirea supraviețuirii, vindecarea, ameliorarea simptomelor legate de tumoare, oprirea progresiei tumorale și/sau menținerea calității vieții.
- Nivolumab este un anticorp monoclonal uman care țintește receptorul PD-1 și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii săi, PD-L1 și PD-L2. Ipilimumab este un anticorp monoclonal uman care țintește CTLA-4. Inhibarea CTLA-4 poate induce răspunsuri ale celulelor T de novo și poate recruta celule T noi/suplimentare în tumoare. Nivolumab și ipilimumab au fiecare mecanisme de acțiune distincte, dar complementare, ceea ce poate spori eficacitatea tratamentului combinat.
- Eficacitatea și siguranța OPDIVO (Nivolumabum), în asociere cu YERVOY (Ipilimumabum), au fost evaluate într-un studiu pivotal CA2098HW, *un studiu randomizat, de fază 3, deschis, cu raport de 2:2:1, care compară nivolumab în monoterapie cu nivolumab în combinație cu ipilimumab și cu chimioterapia standard de îngrijire aleasă de investigator.*

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI NIVOLUMABUM** și cu **DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: „OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat”,

întrunește criteriile de adăugare 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.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI NIVOLUMABUM** și cu **DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, cu includerea în protocolul terapeutic aferent **DCI NIVOLUMABUM** (cancer colorectal metastazat) aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, **a unei noi linii de tratament a cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat (CCR)**, corespunzător indicației terapeutice „OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul cancerului colorectal cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt, la adulți, în următoarele situații:

- tratamentul de primă linie al cancerului colorectal nerezecabil sau metastazat”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Opdivo (Opdivo, INN- nivolumab)
2. EPAR Opdivo (Yervoy, INN-ipilimumab; Opdivo, INN-nivolumab)
3. Ghiduri ESMO (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904192-8>)
4. Ghiduri NCCN (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
6. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
7. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14501-colorectal-colon-cancer>

Raport finalizat in data de: 29.04.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu