



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

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

Data depunerii dosarului

15.12.2022

Numărul dosarului

18543

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: NIVOLUMABUM

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

Cod ATC: L01FF01

1.3 Data eliberării APP: 19 iunie 2015

1.5. Deținătorul de APP: BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG - Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	10 mg/ml
Calea de administrare	Perfuzie pentru administrarea intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Flacon		
Concentrație	4 ml conține nivolumab 40 mg	10 ml conține nivolumab 100 mg	12 ml conține nivolumab 120 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (RON)	1.886,44	5.477,77	6531,66
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (RON)	1.886,44	5.477,77	6531,66

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți.

Doze și mod de administrare

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

Doza recomandată:

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



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, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm . OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib înainte de inițierea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 de ani)

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

Insuficiență hepatică

Pe baza rezultatelor de FC populațională, 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).

Insuficiență renală

Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sunt prezentate la pct. 4.8 și 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență cardiacă

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Bristol-Meyers Squibb Marketing Services SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ NIVOLUMABUM (OPDIVO)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic “A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib

versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma", Protocol nr. CA209-9ER, versiune 01/18.12.2017, conform autorizației ANMDMR înregistrată cu nr. 24651E/09.11.2018.

Studiul s-a desfășurat în 2 centre din țară: Institutul Oncologic, Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca și SC Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL, Craiova.

Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu sunitinib (CA2099ER)

Siguranța și eficacitatea nivolumab 240 mg în asociere cu cabozantinib 40 mg pentru tratamentul de primă linie al RCC avansat/metastazat au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099ER). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu RCC avansat sau metastazat cu componentă cu celule clare, scor de performanță Karnofsky (KPS, Karnofsky Performance Status) $\geq 70\%$ și boală măsurabilă conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, indiferent de statusul PD-L1 sau de grupul de prognostic IMDC.

Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau alte afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, pacienții care au utilizat anterior tratament cu un anticorp anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4, pacienții cu hipertensiune arterială controlată necorespunzător în pofida terapiei antihipertensive, metastaze cerebrale active și pe cei cu insuficiență suprarenală necontrolată. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul de prognostic IMDC, expresia PD-L1 la nivelul tumorii și de regiunea geografică.

În total, 651 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg ($n = 323$), cu administrare intravenoasă la fiecare 2 săptămâni în asociere cu cabozantinib 40 mg administrat oral o dată pe zi, fie sunitinib ($n = 328$) 50 mg zilnic, administrat oral timp de 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni de pauză. Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, cu administrarea de nivolumab până la 24 de luni.

Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii, evaluată de către investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1, a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării de către investigator. Prima evaluare a tumorii, după evaluarea inițială, a fost efectuată la 12 săptămâni (± 7 zile) după randomizare. Evaluări ulterioare ale tumorii au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni (± 7 zile) până în săptămâna 60, și apoi la fiecare 12 săptămâni (± 14 zile) până la progresia radiologică, confirmată de către BICR.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP, conform determinării de către un BICR. Criteriile suplimentare de evaluare a eficacității au inclus SG și RRO ca parametri secundari cheie.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. Vârsta mediană a fost de 61 ani (interval: 28-90), 38,4% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 9,5% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73,9%) și caucazieni (81,9%). Opt la sută dintre pacienți au fost

asiatici, 23,2% și 76,5% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță Karnofsky (KPS, Karnofsky Performance Status) de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Distribuția pacienților în funcție de categoriile de prognostic IMDC a fost 22,6% cu prognostic favorabil, 57,6% cu prognostic intermediar și 19,7% cu prognostic nefavorabil. În ceea ce privește expresia tumorală a PD-L1, 72,5% dintre pacienți au avut o expresie a PD-L1 < 1% sau nedeterminată, iar 24,9% dintre pacienți au avut o expresie a PD-L1 $\geq$ 1%. 11,5% dintre pacienți au avut tumori cu caracteristici sarcomatoide. Durata mediană a tratamentului a fost de 14,26 luni (interval: 0,2-27,3 luni) la pacienții tratați cu terapie asociată nivolumab cu cabozantinib și de 9,23 luni (interval: 0,8-27,6 luni) la pacienții tratați cu sunitinib.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP, SG și RRO în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu grupul de tratament cu sunitinib.

Analiza primară a SFP a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer. Rezultatele pentru SFP cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante.

Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu brațul de tratament cu sunitinib, indiferent de categoria de prognostic IMDC. SFP mediană pentru grupul cu prognostic favorabil nu a fost atinsă pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și a fost de 12,81 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,60; ÎI 95%: 0,37, 0,98). SFP mediană pentru grupul cu prognostic intermediar a fost de 17,71 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 8,38 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,54; ÎI 95%: 0,41, 0,73). SFP mediană pentru grupul cu prognostic nefavorabil a fost de 12,29 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 4,21 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,36; ÎI 95%: 0,23, 0,58).

Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu cabozantinib, comparativ cu brațul de tratament cu sunitinib, indiferent de expresia tumorală a PD-L1. SFP mediană pentru o expresie tumorală a PD-L1 $\geq$ 1% a fost de 13,08 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 4,67 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,45; ÎI 95%: 0,29, 0,68). Pentru o expresie tumorală a PD-L1 < 1%, SFP mediană a fost de 19,84 luni pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu cabozantinib și de 9,26 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,50; ÎI 95%: 0,38, 0,65).

O analiză actualizată a SFP și a SG a fost efectuată în momentul în care toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 16,0 luni și o perioadă mediană de 23,5 luni (vezi Figurile 16 și 17). Riscul relativ pentru SFP a fost de 0,52 (ÎI 95%: 0,43, 0,64). Riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,50, 0,87). Datele de eficacitate actualizate (SFP și SG), în subgrupurile pentru categoriile de prognostic IMDC și nivelurile expresiei PD-L1, au confirmat rezultatele originale. O dată cu analiza actualizată, SFP mediană este atinsă pentru grupul cu prognostic favorabil.

Tabelul nr. 1: Rezultatele privind eficacitatea (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Evenimente	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Riscul relativ ^a	0,51	
IÎ 95%	(0,41, 0,64)	
Valoarea p ^{b,c}	< 0,0001	
Valoarea mediană (IÎ 95%) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Riscul relativ ^a	0,60	
IÎ 98,89%	(0,40, 0,89)	
Valoarea p ^{b,c,e}	0,0010	
Valoarea mediană (IÎ 95%)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Rata (IÎ 95%)		
La 6 luni	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
Răspunsul obiectiv confirmat (BICR)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(IÎ 95%) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
Diferența între RRO (IÎ 95%) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
Valoarea p ^h	< 0,0001	
Răspuns complet (RC)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Răspuns parțial (RP)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Boală stabilă (BS)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Durata mediană a răspunsului^d		
Luni (interval)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Intervalul median până la obținerea răspunsului		
Luni (interval)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Model stratificat de riscuri proporționale Cox. Riscul relativ este pentru asocierea de nivolumab și cabozantinib, comparativ cu sunitinib.

^b Test log-rank stratificat în funcție de scorul de prognostic de risc IMDC (0, 1-2, 3-6), expresia PD-L1 la nivelul tumorii (≥1% comparativ cu <1% sau nedeterminată) și de regiunea geografică (SUA/Canada/Europa de vest/Europa de nord, Restul lumii) conform datelor înregistrate în IRT.

^c Valori p bilaterale dintr-un test log-rank standard stratificat.

^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

^e Nivelul pentru semnificație statistică este valoarea p < 0,0111.

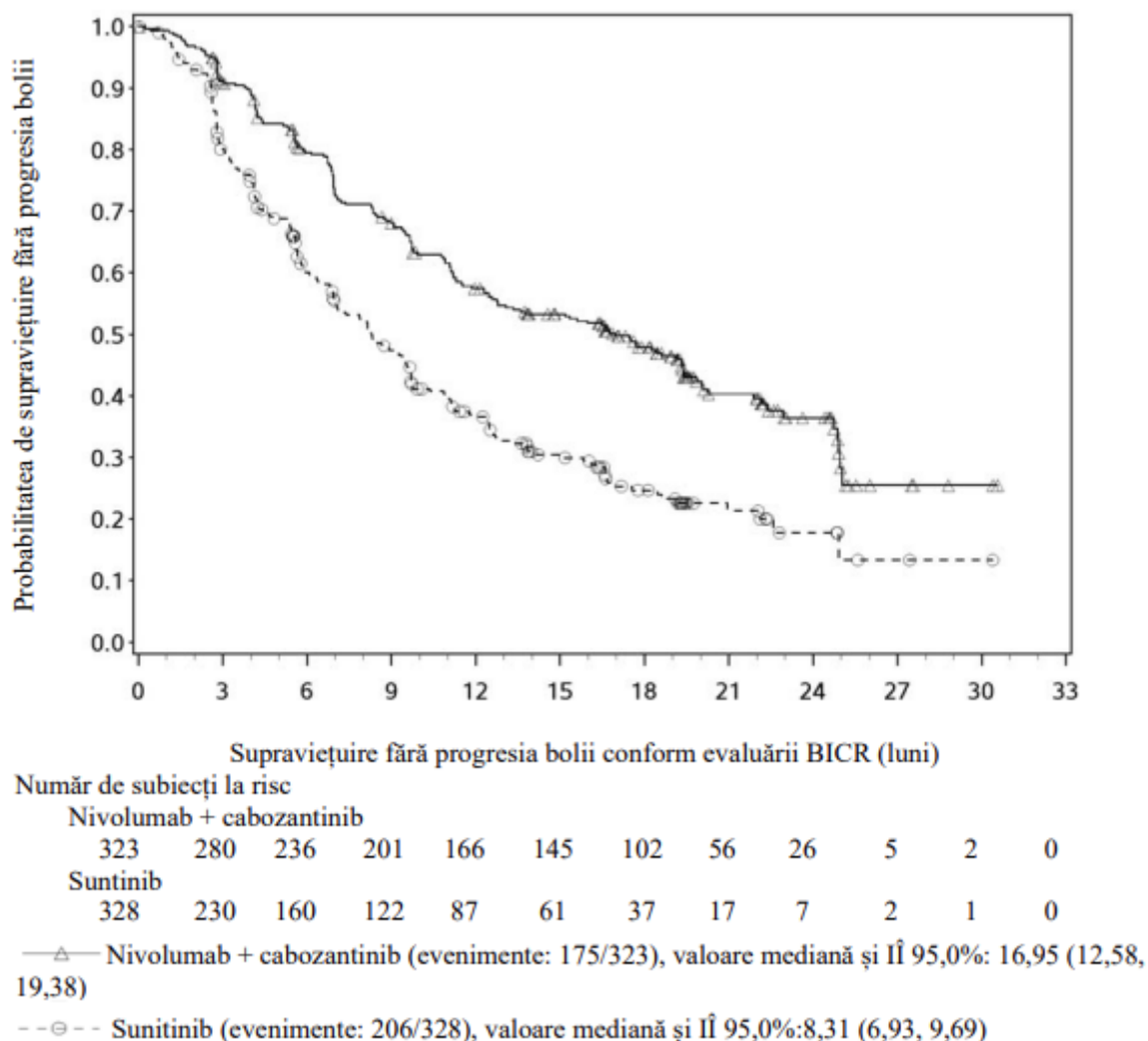
^f IÎ bazat pe metoda Clopper și Pearson.

^g Diferență între rata de răspuns obiectiv (nivolumab + cabozantinib - sunitinib) ajustată în funcție de stratificare, pe baza testului DerSimonian și Laird.

^h Valoare p bilaterală dintr-un test CMH.

NE = care nu poate fi estimat

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP (CA2099ER)



Studiu randomizat de fază 3 cabozantinib în asociere cu nivolumab vs. sunitinib (CA2099ER)

Siguranța și eficacitatea cabozantinib 40 mg pe zi pe cale orală în asociere cu nivolumab 240 mg intravenos la fiecare 2 săptămâni pentru tratamentul de primă linie al CCR avansat/metastatic au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA2099ER). Studiul a inclus pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu CCR avansat sau metastatic cu componentă cu celule clare, scor de performanță Karnofsky (KPS) > 70% și boala măsurabilă conform criteriilor RECIST v1.1 indiferent de statusul PD-L1 sau de grupul de risc IMDC.

Studiul a exclus pacienții cu boli autoimune sau alte afecțiuni medicale care necesită imunosupresie sistemică, pacienții care au primit tratament anterior cu un anticorp anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau antiCTLA-4, pacienții cu hipertensiune arterială controlată necorespunzător în ciuda terapiei

antihipertensive, metastaze cerebrale active și pe cei cu insuficiență suprarenală necontrolată. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul prognostic IMDC, expresia PD-L1 la nivelul tumorii și de regiunea geografică. Un total de 651 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie cabozantinib 40 mg o dată pe zi pe cale orală în asociere cu nivolumab 240 mg (n = 323) administrat intravenos la fiecare 2 săptămâni sau sunitinib (n = 328) 50 mg zilnic, administrat oral timp de 4 săptămâni, urmate de 2 săptămâni fără tratament.

Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, cu administrarea nivolumab până la 24 de luni. Continuarea tratamentului după progresia inițială a bolii evaluată de investigator și definită conform criteriilor RECIST versiunea 1.1 a fost permisă dacă pacientul a prezentat un beneficiu clinic și a tolerat medicamentul de studiu, conform determinării făcute de către investigator. Prima evaluare a tumorii, după evaluarea inițială, a fost efectuată la 12 săptămâni (± 7 zile) după randomizare. Evaluări ulterioare ale tumorii au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni (± 7 zile) până în săptămâna 60, apoi la fiecare 12 săptămâni (± 14 zile) până la progresia radiologică, confirmată de analiză centrală independentă în orb (BICR). Obiectivul primar de eficacitate evaluat a fost SFP, conform determinării de către un BICR. Obiectivele suplimentare de eficacitate au inclus SG și RRO ca parametri secundari cheie. Caracteristicile initiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri.

Vârsta mediană a fost de 61 de ani (interval: 28-90), cu 38,4% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 9,5% dintre pacienți având vârsta ≥ 75 ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (73,9%) și caucazieni (81,9%). Opt la sută dintre pacienți au fost asiatici, 23,2% și 76,5% dintre pacienți au avut un scor inițial de performanță KPS de 70 până la 80% și, respectiv, de 90 până la 100%. Distribuția pacienților pe categorii de risc IMDC a fost de 22,6% cu prognostic favorabil, 57,6% cu prognostic intermediar și 19,7% cu prognostic nefavorabil. În ceea ce privește expresia tumorală PD-L1, 72,5% dintre pacienți au avut expresie a PD-L1.

Beneficiul privind SFP a fost observat în brațul de tratament cu cabozantinib în combinație cu nivolumab comparativ cu sunitinib, indiferent de expresia tumorală a PD L1. SFP mediană pentru expresia tumorală a PD L1 $\geq 1\%$ a fost 13,08 pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 4,67 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,45; ÎI 95%: 0,29, 0,68). Pentru o expresie tumorală a PD L1 a fost de 19,84 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în combinație cu nivolumab și de 9,26 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,50; ÎI 95%: 0,38, 0,65).

Beneficiul SFP a fost observat în brațul de tratament cu cabozantinib în combinație cu nivolumab vs. sunitinib, indiferent de categoria de risc (IMDC). SFP mediană pentru grupul cu prognostic favorabil nu a fost atins pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și a fost de 12,81 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,60; ÎI 95%: 0,37, 0,98). SFP mediană pentru grupul cu prognostic intermediar a fost de 17,71 luni pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 8,38 luni în brațul de tratament cu sunitinib (RR = 0,54; ÎI 95%: 0,41, 0,73). SFP mediană pentru grupul cu prognostic scăzut a fost de 12,29 luni

pentru tratamentul cu cabozantinib în asociere cu nivolumab și de 4,21 luni în brațul de tratament cu sunitinib (HR = 0,36; ÎI 95%: 0,23, 0,58).

O analiză actualizată a SFP și SG a fost efectuată atunci când toți pacienții fuseseră monitorizați pe o perioadă minimă de 16 luni și o perioadă mediană de 23,5 luni (vezi figurile 4 și 5). Riscul relativ SFP a fost de 0,52 (ÎI 95%: 0,43; 0,64). Riscul relativ pentru SG a fost de 0,66 (ÎI 95%: 0,50; 0,87). Datele actualizate de eficacitate (SFP și SG) în subgrupurile pentru categoriile de prognostic IMDC și nivelurile expresiei PD-L1 au confirmat rezultatele originale. Odată cu analiza actualizată, SFP mediană este atinsă pentru grupul cu prognostic favorabil.

Figura 2: Supraviețuirea fără progresie

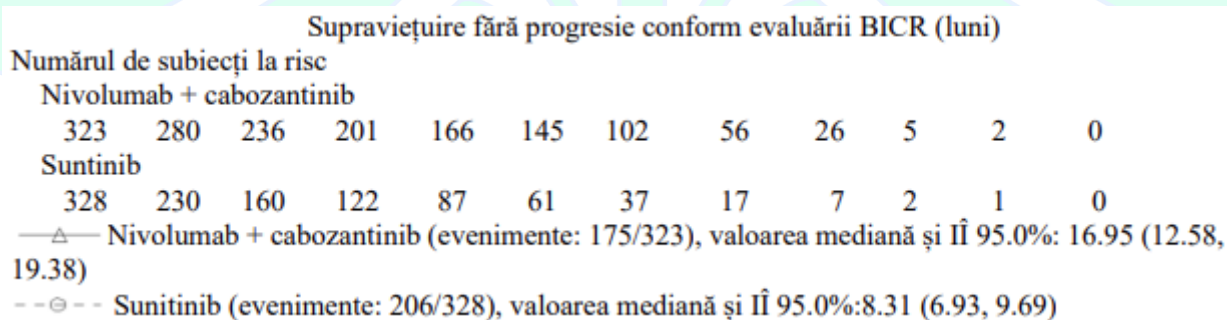


Figura 3: Clasificarea Who a celulelor tumorale renale

Clear cell renal cell carcinoma
 Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
 Papillary renal cell carcinoma
 Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma
 Chromophobe renal cell carcinoma
 Collecting duct carcinoma
 Renal medullary carcinoma
 MiT family translocation renal cell carcinomas
 Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
 Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
 Tubulocystic renal cell carcinoma
 Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma
 Clear cell papillary renal cell carcinoma
 Renal cell carcinoma, unclassified
 Papillary adenoma
 Oncocytoma

Figura 4: Recomandările ESMO pentru carcinomul renal fără celule clare

Special article

Annals of Oncology

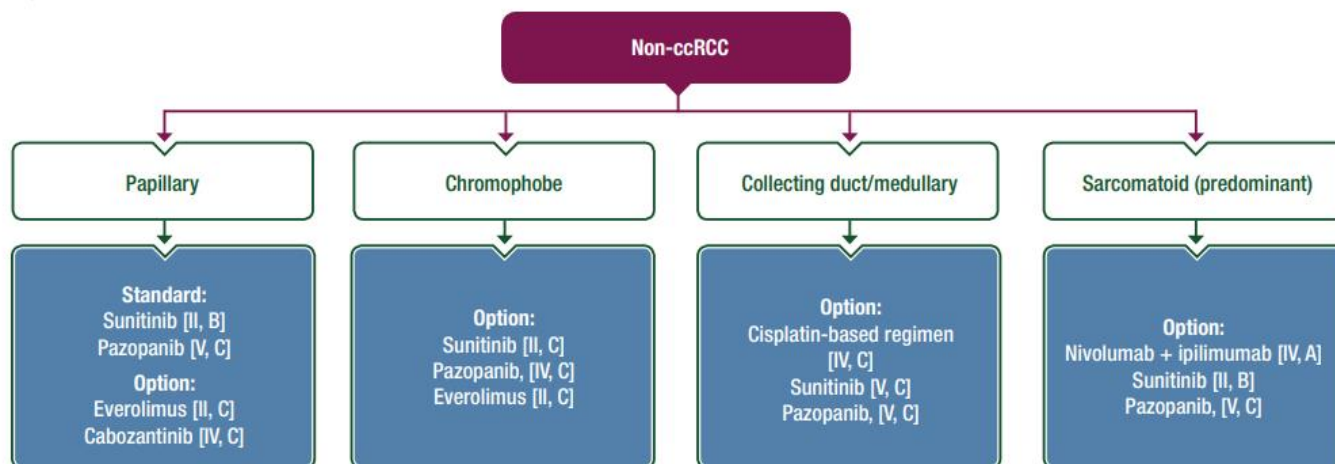
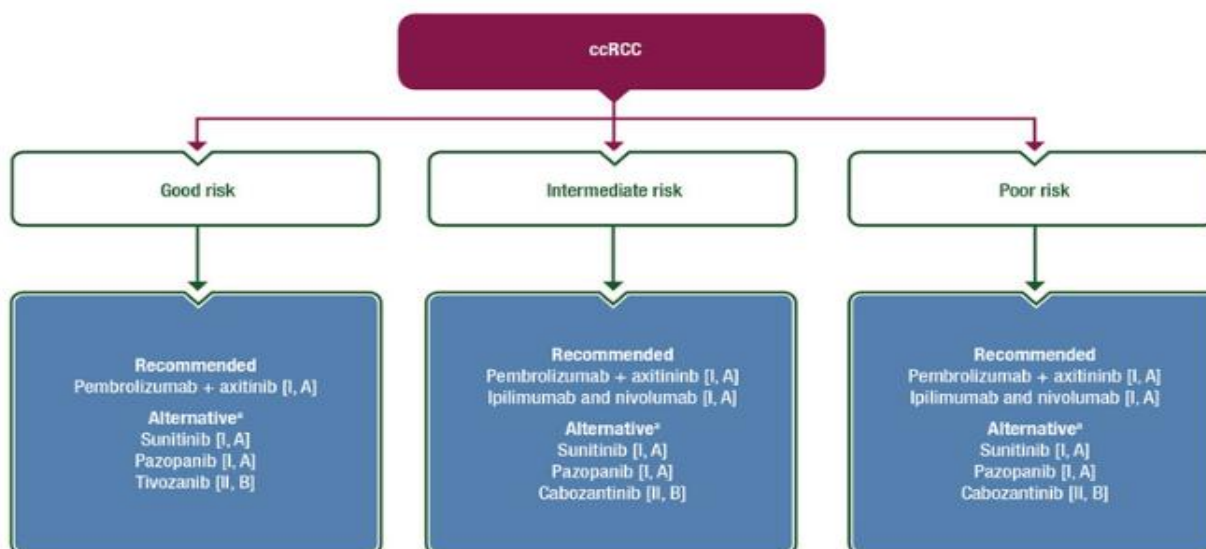


Figure 4. Systemic first-line treatment of non-ccRCC.
Non-ccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma.

Figura 5: Recomandările ESMO pentru carcinomul renal cu celule clare

This eUpdate provides a new Figure 1 treatment algorithm for first-line advanced ccRCC



^aWhere recommended treatment not available or contra-indicated.

ccRCC, clear cell renal cell carcinoma.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 22 septembrie 2021, consideră că **beneficiul real** al tratamentului cu Opdivo (NIVOLUMABUM) în asociere cu Cabozantinibum este:

- **important** doar ca tratament de primă linie, în stadiul avansat al carcinomului renal cu celule clare sau cuprinzând un contingent de celule clare;
- **insuficient** pentru stadiile avansate ale carcinomului renal cu histologie care nu conține celule clare.

Studiul CHECKMATE 9ER a demonstrat superioritatea asocierii cabozantinibum cu nivolumabum comparativ cu sunitinib, care a fost considerat comparator adecvat.

În 2018 incidența cancerului renal în Franța a fost estimată la 15323 de cazuri noi/an, inducând decesul a 5589 de persoane. Vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului este de 65 de ani. Cea mai frecventă formă este cancerul cu celule renale, dintre care cea mai frecventă formă histologică este cancerul renal cu celule clare (85% din cazuri); a doua formă se numește „papilară” (15% din cazuri). Algoritmul de management al cancerului renal metastatic se bazează în principal pe identificarea factorilor de prognostic ai bolii. Pentru aceasta, clasificarea Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) a fost stabilită în era citokinelor. Acum este utilizată clasificarea International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Aceasta ia în considerare timpul dintre diagnostic și inițierea tratamentului sistemic, nivelul hemoglobinei, calcemia corectată, scorul de performanță Karnofsky, nivelurile de neutrofile și trombocite. Conform acestor 6 criterii, pacienții sunt clasificați în 3 categorii: prognostic favorabil (0 criterii prezente), prognostic intermediar (1 sau 2 criterii) și prognostic prost (≥ 3 criterii). Strategia de management terapeutic în stadiu avansat se bazează pe tratamente sistemice, al căror obiectiv este îmbunătățirea supraviețuirii globale și a calității vieții pacienților.

Pana în 2005, managementul pacienților cu cancer renal metastatic s-a bazat în esență pe utilizarea citokinelor: interleukina-2 cu PROLEUKIN (aldesleukin) și ROFERON-A (interferon alfa), cu Autorizații de punere pe piață acordate în anii 80-90. Terapiile direcționate care acționează pe calea VEGF sau pe calea PI3K/AKT/mTOR s-au impus ulterior, ca tratamente de referință de primă linie pentru CCR avansat.

Astăzi, odată cu introducerea tratamentelor de imunoterapie, recomandările europene (EAU 20217, ESMO 20218) și americane (NCCN 20219) recomandă terapia de primă linie la pacienții cu carcinom renal cu celule clare în stadiu avansat, următoarele tratamente în funcție de riscul prognostic:

➤ Pentru pacienții cu prognostic bun: Se recomandă imunoterapia cu combinația KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) sau CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) [1A/1B] (nivel de evidență 1 și grad de recomandare A sau B). Combinația BAVENCIO/INLYTA (avelumab/axitinib) nu este menționată în aceste recomandări, având în vedere nivelul mai scăzut de evidență (SMR moderat și ASMR V, acordat de TC în 2020).

➤ În caz de prognostic intermediar sau prost:

- Imunoterapia cu aceleași combinații ca cele menționate mai sus, combinația KEYTRUDA/INLYTA (pembrolizumab/axitinib) sau CABOMETYX/OPDIVO (cabozantinib/nivolumab) precum și combinația OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab) sunt recomandate în categoria [1A /1B] (nivelul de evidență 1 și gradul de recomandare A sau B). Superioritatea combinației OPDIVO/YERVOY a fost stabilită față de SUTENT (sunitinib) în ceea ce privește supraviețuirea globală numai la pacienții cu risc mediu sau ridicat.
- Inhibitorii tirozin kinazei (TKI) cu SUTENT (sunitinib) și VOTRIENT (pazopanib) sunt, de asemenea, recomandați ca tratament alternativ în aceste noi ghiduri, indiferent de prognostic;
- AVASTIN10 (bevacizumab) în combinație cu interferon și utilizarea interleukinei-2 (IL-2) pot fi utilizate în anumite situații clinice.
- În mod similar, numai la pacienții cu prognostic prost, TORISEL (temsirolimus), este acum considerată o opțiune de tratament la pacienții cu carcinom renal avansat și care prezintă cel puțin 3 din cei 6 factori de risc prognostici.

Comisia a identificat drept comparatori clinic relevanți asocierea avelumab cu axitinib (stabilindu-se un beneficiu terapeutic moderat, în 13 mai 2020), asocierea pembrolizumab cu axitinib (stabilindu-se un beneficiu terapeutic important la evaluarea din 13 mai 2020 pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu celule clare, sau cuprinzând un contingent de celule clare) și asocierea nivolumab cu ipilimumab stabilindu-se un beneficiu terapeutic important la evaluarea din 10 iulie 2019 pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu celule clare, sau cuprinzând un contingent de celule clare ce asociază prognostic intermediar sau prost).

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 20 aprilie 2022, NICE nu poate emite o recomandare în ceea ce privește utilizarea medicamentului cu DCI Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum pentru indicația *OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul carcinomului renal netratat*, în cadrul NHS, întrucât BRISTOL-MYERS SQUIBB a retras documentele depuse în vederea evaluării.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat pe 10 septembrie 2021, Cabozantinibum, în asociere cu Nivolumabum, este acceptat în Scoția pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat la adulți, reprezentând o opțiune suplimentară de tratament pentru inhibitorii de tirozinkinază administrați în combinație cu un inhibitor PD-1.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Concluzia addendum-ului din data de 1 octombrie 2021 la raportul de evaluare A 21-49 este următoarea: **beneficul suplimentar** al terapiei adiționale cu Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți, **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată: pembrolizumabum în asociere cu axitinibum.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 30 noiembrie 2021 stabilește că **beneficiul suplimentar** al DCI Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum pentru indicația de la punctul 1.9 **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată: asocierea pembrolizumabum în asociere cu axitinibum.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Deținătorul autorizației de punere pe piață al medicamentului cu DC Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și DCI Nivolumabum, BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG - Irlanda, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Nivolumabum în asociere cu Cabozantinibum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **8** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Italia, Germania, Suedia și Scoția.

Deținătorul autorizației de punere pe piață al medicamentului cu DC Cabometyx comprimate filmate și DCI Cabozantinibum, IPSEN PHARMA – Franța, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **11** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Scoția, Suedia și Țările de Jos.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. **În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;**

Conform Metodologiei la ordin, Etapa A, punctul 23:

"Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator asocierea următoarelor medicamente: DC BAVENCIO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și DCI AVELUMABUM cu DC Inlyta comprimate filmate și DCI AXITINIBUM.**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI AVELUMABUM este încadrat în 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 la nr. 162 și este adnotat cu „**1 Ω” aferent terapiilor cu DCI-uri care 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, respectiv tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI AXITINIBUM este încadrat în 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 la nr. 98 și este adnotat cu „**1 Ω” aferent terapiilor cu DCI-uri care 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, respectiv tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentelor cu DCI AVELUMABUM și AXITINIBUM prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM,.....

2. CANCER RENAL

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- *carcinoam renal non-urotelial, confirmat histopatologic,*
- *boala netratată anterior*
- *stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boala*
- *vârsta > 18 ani*

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- ECOG mai mare de 2 (cu excepția cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienți cu ECOG mai mare de 2 – în opinia medicului curant)
- * Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:
 - metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC)
 - boală autoimună activă sau în antecedente
 - antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani
 - transplant de organ
 - afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
 - infecție activă cu HIV
 - hepatită activă cu virus B sau C

*) După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeași clasa terapeutică).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu **deteriorare clinică semnificativă**, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)
- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Managementul efectelor secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
- corticoterapia – metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc (sau alt corticoid în doza echivalentă terapeutică) este tratamentul de elecție pentru efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituție hormonală, etc)

VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avelumab la pacienți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Fertilitatea, sarcina

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpul pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu avelumab în prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale

- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.”



DETM consideră că asocierea medicamentelor cu DCI AVELUMABUM și AXITINIBUM DC BAVENCIO 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și Inlyta comprimate filmate respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
NIVOLUMABUM	OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	Cutie x 1 fl. (120 mg)	6531,66	6531,66
CABOZANTINIBUM	CABOMETYX comprimate filmate	Fl x 30 comprimate filmate	20874,72	695,824
AVELUMABUM	BAVENCIO concentrat pentru soluție perfuzabilă	1 flacon x 10 ml conc. pt. sol. perf	4.434,17	4.434,17
AXITINIBUM	Inlyta comprimate filmate 5 mg	Cutie cu blist. Al/Al x 56 comprimate filmate	15426,82	275,47

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP: 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Cost tratament 1 an: (52 săptămâni/ 2) 26 de administrări x 6531,66 x 2 = 339.646,32 lei.

Cost tratament 3 ani: 339646,32 x 3 = 1018938,96 lei.

Calculul costului terapiei cu CABOMETYX:

Conform RCP: 40 mg o dată pe zi

Cost tratament 1 an: 365 x 695,824 = 253975,76 lei

Cost tratament 3 ani: 253975,76 x 3 = 761927,28 lei

Cost asociere Opdivo+Cabometyx = 339646,32 + 253975,76 = 593622,08 lei/an

Cost asociere Opdivo+Cabometyx = 593622,08 x 5 = 2968110,4 lei/5 ani

Calculul costului terapiei cu BAVENCIO 20 mg/ml

Conform Protocol: 800 mg la interval de 2 săptămâni

Cost tratament 1 an: (52 săptămâni/ 2) 26 de administrări x 4.434,17 x 4 = 461.153,68 lei

Cost tratament 3 ani: 461153,68 x 3 = 1383461,04 lei.

Calculul costului terapiei cu Inlyta comprimate filmate 5 mg

Conform Protocol: axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi

Cost tratament 1 an: $365 \times 275,47 \times 2 = 201093,1$ lei

Cost tratament 3 ani: $201093,1 \times 3 = 603279,3$ lei.

Cost asociere **Bavencio+ Inlyta** = $461153,68 + 201093,1 = 662246,78$ lei/an

Cost asociere Bavencio+ Inlyta = $662246,78 \times 5 = 3311233,9$ lei/ 5 ani

Tabel 3. Diferența de preț/an

	Total lei/an	% diferență
Cost asociere Opdivo+Cabometyx	593.622,08	-10,36
Cost asociere Bavencio+ Inlyta	662.246,78	

Din calculul costului terapiei se observă că asocierea DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu CABOMETYX comprimate filmate generează **economii în medie de 10,36 %** față de comparatorul validat, rezultând un impact bugetar negativ.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: <i>(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	45*
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	95

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

6. CONCLUZIE

Punctajul obținut în urma evaluării este de 95, dar Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c), „**În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată**”

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți, întrunește criteriile de ***includere condiționată*** 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, 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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică „OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Opdivo/Nivolumabum (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20220425155373/anx_155373_ro.pdf)
2. Rapost HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT_19281_OPDIVO_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_CT19281.pdf)
3. Raport NICE (Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced renal cell carcinoma (terminated appraisal) ([nice.org.uk](https://www.nice.org.uk)))
4. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6332/cabozantinib-cabometyx-abbreviated-final-sept-2021-for-website.pdf>)
5. Raport/Adendum IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a21-119_cabozantinib_addendum-zum-auftrag-a21-49_v1-0.pdf)
6. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a21-119_cabozantinib_addendum-zum-auftrag-a21-49_v1-0.pdf)
7. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5068/2021-10-21_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-677_BAnz.pdf)
8. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220929156882/anx_156882_ro.pdf)
9. RCP Bavencio/Avelumabum (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154099/anx_154099_ro.pdf)
10. RCP Inlyta/ Axitinibum (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921156982/anx_156982_ro.pdf)
11. EPAR Opdivo (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0107-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
12. Recomandări ghidurile ESMO (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931157-3>)
13. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 1.222 bis/20.12.2022

14. **HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*)** din 9 iulie 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, Publicată în M.Of. Nr. 1.267/29.12.2022
15. **ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista 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, precum și a căilor de atac,** Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020
16. **ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative,** Publicat în M.Of. Nr. 1.248/23.12.2022

Raport finalizat la data de: 03.03.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu