



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

**INDICAȚIE: monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat
(nerezecabil sau metastazat) la adulți**

Data depunerii dosarului	27.01.2016
Numar dosar	21312

PUNCTAJ: 65



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Nivolumabum

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

1.3 Cod ATC: L01XC17

1.4. Data eliberării APP: 19 iunie 2015

1.5. Detinatorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	1. cutie x 1 flacon din sticla de tip 1 x 40mg concentrat pentru soluție perfuzabilă 2. cutie x 1 flacon din sticla de tip 1 x 100mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț (RON) conform CANAMED aprilie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1. 2817.00 RON 2. 6936.22 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1. 2817.00 RON 2. 6936.22 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Opdivo

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Opdivo este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți.	Doza recomandată de Opdivo este de 3 mg/kg administrată intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.	Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Nivolumabum și denumirea comercială Opdivo a fost evaluat de către autoritățile competente franceze pentru indicația terapeutică: „*monoterapie la adulți, pentru melanomul din stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat)*”, conform raportului Comisiei de Transparență din 13 ianuarie 2016, publicat pe site-ul oficial în 18 ianuarie 2016 [1]. În urma evaluării, s-a decis că medicamentul nivolumabum prezintă un **beneficiu terapeutic important** și s-a acordat aviz favorabil rambursării în procent de 100% prin sistemul asigurărilor de sănătate francez pentru a fi administrat în spitale.

În acest raport, experții Comisiei de Transparență au evaluat rezultatele de eficacitate și siguranță provenite din 3 studii clinice:

- un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, cu protocol CA209066, care a urmărit compararea eficacității și siguranței monoterapiei cu nivolumab versus monoterapia cu dacarbazină, la pacienții cu melanom malign fără mutația BRAF
- un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, cu protocol CA209067, care a urmărit compararea eficacității și siguranței monoterapiei cu nivolumab versus monoterapia cu ipilimumab versus asocierea ipilimumab cu nivolumab, terapii administrate pacienților cu melanom malign, care prezentau sau nu mutația BRAF
- un studiu de fază III, randomizat, deschis, cu protocol CA209037, care a urmărit compararea eficacității și siguranței monoterapiei cu nivolumab versus terapia aleasă de investigator (dacarbazină sau asocierea carboplatină + paclitaxel) la pacienții diagnosticați cu melanom malign, cu sau fără mutația BRAF.

Studiul clinic cu protocol CA209066

La acest studiu au participat 418 pacienți adulți care au fost randomizați în două grupuri:

- 1) grupul de pacienți, în care s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu nivolumab în doză de 3mg/kg la fiecare 2 săptămâni și o perfuzie intravenoasă cu placebo la fiecare 3 săptămâni.
- 2) grupul de pacienți, în care s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu dacarbazină în doză de 1000mg/m² la fiecare 3 săptămâni și o perfuzie intravenoasă cu placebo la fiecare 2 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

1) statusul PD-L1:

- pozitiv dacă $\geq 5\%$ dintre celulele tumorale au exprimat Ag PD-L1
- negative dacă $\leq 5\%$ dintre celulele tumorale au exprimat Ag PD-L1
- nedeterminat.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2) stadiul metastatic:

- M0
- M1a
- M1b
- M1c.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți diagnosticați cu melanom confirmat histopatologic, avansat (stadiul III), nerezecabil sau metastatic (stadiul IV),
- pacienți netratați anterior pentru melanomul malign
- pacienți care nu au prezentat mutația BRAF V600.

Criteriile de neinclusiune în studiu au fost:

- pacienți cu metastaze cerebrale sau leptomeningeene
- pacienți cu melanom ocular
- pacienți cu antecedente personale patologice de cancer activ de 3 ani, exceptând cazurile de cancer locale curabile sau aparent vindecate
- pacienți cu boală auto-imună activă sau cu boală care necesită tratament sistemic cu glucocorticoizi sau imunosupresive, terapii care urmează a fi administrate timp de 14 zile, după administrarea primei doze de medicament investigat
- pacienți care au primit tratamente cu anticorpi anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4.

Obiectivul principal al studiului a fost:

- supraviețuirea globală definită ca perioada de timp între randomizare și decesul pacientului.

Obiectivele secundare ale studiului au fost:

- supraviețuirea fără progresia bolii, definită ca perioada de timp între randomizare și primul eveniment advers survenit: progresia bolii sau decesul pacientului, indiferent de cauză
- procentul de răspunsuri obiective (complete și parțiale), răspunsuri evaluate în funcție de criteriile RECIST
- supraviețuirea globală în funcție de statusul PD-L1, pentru a stabili dacă ligandul PD-L1 este un biomarker predictiv
- modificările scorului care a estimat influențarea calității vieții pacienților prin tratamentul administrat: EORTC QLQ-C30.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Obiectivele exploratorii au fost:

- durata răspunsului (evaluat între perioada de obținere a răspunsului complet sau parțial și perioada în care s-a observat progresia bolii sau decesul pacientului)
 - timpul până la obținerea răspunsului therapeutic (măsurat începând cu data randomizării până la data obținerii unui răspuns complet sau parțial).
- ✚ Populația în intenție de tratament a inclus toți pacienții randomizați (n=418).
- ✚ Populația în intenție de tratament, care a primit unul dintre tratamentele investigate, a cuprins toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză din medicamentele investigate (n=411)

Rezultatele studiului au fost:

- 418 pacienți au fost randomizați în raport 1:1, în cele două grupuri de tratament:
 - ✓ 210 pacienți au fost incluși în grupul cu nivolumab
 - ✓ 208 pacienți au fost incluși în grupul cu dacarbazină.
- caracteristicile pacienților au fost comparabile între cele două grupuri de tratamente
- vârsta medie a pacienților a fost 62,7 ani (59% bărbați)
- 48% dintre pacienți au avut vârste <65 ani (200 pacienți)
- 36% dintre pacienți au avut vârste ≥ 65 ani și <75 ani (151 pacienți)
- 16% dintre pacienți au avut vârste ≥ 75 ani (67 pacienți)

Caracteristicile bolii la includerea în studiu:

- ✓ pacienții incluși au avut o stare generală bună: 64% au prezentat un indice de performanță ECOG de 0 și 34% au avut un indice de performanță ECOG de 1
- ✓ 35% dintre pacienți au avut testul pentru identificarea PD-L1, pozitiv
- ✓ 7% (30/418) dintre pacienți au prezentat stadiul metastatic M0, 10% (41) au avut stadiul M1a, 22% (92) au avut stadiul M1b și 61% (255) au prezentat stadiul M1c.
- ✓ principalele localizări metastatice au fost la nivel: pulmonar (61%), ganglioni limfatici (58%), hepatic (31%)
- ✓ repartiția numărului de locuri metastatice din organism a fost următoarea: 23% dintre pacienți au prezentat metastaze într-un singur loc, 34% au prezentat metastaze în două locuri, 24% dintre pacienți au avut metastaze în 3 locuri, 13% au prezentat metastaze în 4 locuri, 5% dintre pacienți au avut metastaze în ≥5 locuri din organism
- ✓ durata medie a bolii a fost de 1,8 ani
- ✓ 16% dintre pacienți au primit anterior tratament adjuvant; adjuvantul principal folosit a fost interferon (9%)



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- ✓ majoritatea pacienților (99%) au avut o intervenție chirurgicală anterioară și 29% au fost tratați anterior cu radioterapie

La momentul analizei intermediare (programată inițial după 218 de decese, 05/08/2014, la 19 luni de la includerea primului pacient),

- mediana perioadei de supraveghere a fost de 8,9 luni în grupul care a primit nivolumab comparativ cu grupul 6,8 luni în grupul care a primit dacarbazina,
- mediana duratei tratamentului a fost de 6,5 luni în grupul cu nivolumab comparativ cu 2,1 luni în grupul cu dacarbazina
- 95 de pacienți (45%) din grupul cu nivolumab primeau încă tratament, comparativ cu 13 pacienți (6 %) din grupul cu dacarbazina.

Obiectivul principal

La momentul analizei intermediare, 146 de pacienți randomizați au decedat.

Procentul de pacienți care au decedat a fost de 24% (50/210 pacienți) în grupul cu nivolumab și 46% (96/208) în grupul cu dacarbazina: HR = 0,42; IC99, 79% [0.25-0.73]; p <0,0001 (fie p <0.0021 furnizate în cadrul acestei analize intermediare).

Mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă în grupul care a primit nivolumab și a fost de 10,8 luni în grupul tratat cu dacarbazină.

Procentul de supraviețuire globală la 12 luni a fost estimat la 73%, 95% CI = [65.5-78.9] în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 42%, 95% CI = [33-51] (69 pacienți) în grupul care a primit dacarbazină.

Analiza supraviețuirii globale în funcție de statusul PD-L1 al pacientului a fost planificată în protocol, însă, riscul alfa nu a fost monitorizat, iar numărul necesar de subiecți nu a fost calculat pentru a obține o putere suficientă. Rezultatele prezentate sunt cu titlu informativ.

Supraviețuirea globală conform statutului PD-L1 a pacienților a fost:

- pacienți cu PD-L1 pozitiv: HR = 0,30, 95% CI = [0.15-0.60]
- pacienți cu PD-L1 negativ/nedeterminat: HR = 0,48, 95% CI = [0.32-0.71].

Obiectivele secundare (la momentul analizei intermediare)

În ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, 51% din evenimente adverse (108/210 pacienți) au avut loc în grupul tratat cu nivolumab și 78% (163/208) în grupul care a primit dacarbazina: HR = 0,43 ; 95% CI = [0.34-.56]; p <0,0001.

Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 5,1 luni în grupul tratat cu nivolumab și a fost de 2,2 luni în grupul cu dacarbazina.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Rata de răspuns obiectiv (răspuns complet + răspuns parțial) a fost de 40% (84/210 pacienți, răspuns complet: 16/84) în grupul tratat cu nivolumab și 14% (29/208, răspuns complet: 2/29) în grupul care a primit dacarbazina: OR = 4.1; 95% CI = [2.5-6.5]; $p < 0,0001$.

Scorurile QLQ-C30 nu au fost diferite între grupul tratat cu nivolumab și cel tratat cu dacarbazină.

Obiectivele exploratorii (la momentul analizei intermediare):

- timpul până la obținerea răspunsului a fost de 2,10 luni în fiecare grup de tratament: 84 de pacienți au fost considerați respondenți în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 29 de pacienți respondenți în grupul tratat cu dacarbazina.
- mediana duratei de răspuns nu a fost atinsă în grupul tratat cu nivolumab, însă a fost de 6 luni în grupul tratat cu dacarbazina.

Protocolul studiului a fost modificat în 09 iulie 2014 la recomandările Comitetului științific de a modifica caracterul dublu-orb al studiului, transformându-l într-un studiu deschis, în care toți pacienții au primit nivolumab, inclusiv cei din grupul cu dacarbazină, ei întrerupând tratamentul cu dacarbazină.

Conform datelor suplimentare furnizate de solicitant, în urma efectuării unei noi analize în data de 15 iulie 2015,

- ✓ în grupul tratat cu nivolumab (pacienți care au primit nivolumab de la includerea acestora):
 - procentul de pacienți decedați a fost de 38% (80/210 pacienți)
 - rata de supraviețuire globală la 24 de luni a fost estimată la 58%, 95% CI = [50-65]
 - cu privire la supraviețuirea fără progresia bolii, au fost înregistrate 114 evenimente adverse (54,3%)
 - rata de răspuns obiectiv a fost de 43% (90/210), cu 11% (22/210) răspunsuri complete
 - 67 de pacienți (32%) au fost tratați cu nivolumab.
- ✓ în grupul cu dacarbazină:
 - 10 pacienți au decedat
 - 27 de pacienți au schimbat grupul lor de tratament și au fost tratați cu nivolumab,
 - 17 pacienți erau încă tratați cu nivolumab, la momentul efectuării analizei statistice.

Deși design-ul acestui studiu a fost considerat foarte bun de către experții francezi, ei au subliniat că nu a putut fi apreciată într-o manieră robustă supraviețuirea globală obținută sub tratament cu nivolumab.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Studiul clinic cu protocol CA209067

La acest studiu au participat 945 pacienți adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic, cu sau fără mutație BRAF, care au fost randomizați în proporție de 1:1:1, în 3 grupuri:

- 1) grupul de pacienți care a primit nivolumab: în care s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu nivolumab în doză de 3mg/kg la fiecare 2 săptămâni, o perfuzie intravenoasă cu placebo corespunzător ipilimumabului în săptămânile 1 și 4 și un placebo corespunzător nivolumabului în săptămâna 4 a ciclurilor 1 și 2 (un ciclu are durata de 6 săptămâni)
- 2) grupul de pacienți care a primit asocierea nivolumab-ipilimumab: în care s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu nivolumab în doză de 1mg/kg și o perfuzie intravenoasă cu ipilimumab în doză de 3mg/kg, la 3 săptămâni, iar apoi, după ce s-au administrat patru doze de tratamente, s-a continuat administrarea de nivolumab în doză de 3 mg / kg la fiecare 2 săptămâni. Pacienții din acest grup au primit și o perfuzie cu placebo corespunzător nivolumabului în săptămânile 3 și 5 din ciclurile 1 și 2.
- 3) grupul de pacienți care a primit ipilimumab: în care s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu ipilimumab 3 mg/kg la intervale de 3 săptămâni și o perfuzie cu placebo corespunzător nivolumabului în săptămânile 1, 3, 4 și 5 din ciclurile 1 și 2 iar apoi la fiecare 2 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

- 1) statusul PD-L1:
 - pozitiv
 - negativ
 - nedeterminat.
- 2) prezența sau absența mutației BRAF
- 3) stadiul metastatic: M0 versus M1a versus M1b versus M1c

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienți cu vârsta ≥ 18 ani
- pacienți diagnosticați cu melanom confirmat histopatologic, avansat (stadiul III), nerezecabil sau metastatic (stadiul IV),
 - pacienți netratați anterior cu terapii sistemice pentru melanomul malign nerezecabil sau metastatic; a fost permisă administrarea unui tratament chimioterapic în antecedente, adjuvant sau neo-adjuvant, în cazul în care a fost finalizat cu cel puțin 6 săptămâni înainte de randomizare și numai dacă evenimentele adverse legate de tratament au fost rezolvate
 - pacienți la care statusul mutației BRAF V600 este cunoscut, sau care au dorit să efectueze testul de detectare a mutației BRAF V600
 - pacienți pentru care o biopsie este posibilă în scopul determinării statusului PD-L1
 - pacienți care prezintă un indice de performanță ECOG 0 sau 1.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Criteriile de neincluere în studiu au fost:

- pacienți cu metastaze cerebrale sau leptomeningeene
- pacienți cu melanom ocular
- pacienți cu antecedente personale patologice de cancer activ de 3 ani, exceptând cazurile de cancer locale curabile sau aparent vindecate
 - pacienți cu boală auto-imună activă sau cu boală care necesită tratament sistemic cu glucocorticoizi sau imunosupresive, terapii care urmează a fi administrate timp de 14 zile, după administrarea primei doze de medicament investigat
 - pacienți care au primit tratamente cu anticorpi anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 sau anti-CTLA-4.

Obiectivele principale ale studiului au fost:

- supraviețuirea fără progresia bolii, definită ca perioada de timp dintre randomizare și progresia tumorală sau decesul pacientului
- supraviețuirea globală definită ca perioada de timp între randomizare și decesul pacientului.

Obiectivele secundare ale studiului au fost:

- procentul de răspunsuri obiective (complete și parțiale);
- supraviețuirea globală în funcție de statusul PD-L1, pentru a stabili dacă ligandul PD-L1 este un biomarker predictiv

Obiectivele exploratorii au fost:

- supraviețuirea fără progresia bolii și procentul de răspunsuri obiective în funcție de statusul PD-L1
- durata răspunsului (evaluat între data în care s-a obținut răspuns complet sau parțial și data în care s-a observat progresia bolii sau decesul pacientului)
- timpul până la obținerea răspunsului terapeutic (măsurat începând cu data randomizării până la data obținerii unui răspuns complet sau parțial)
- modificările scorului prin care s-a estimat influențarea calității vieții pacienților prin tratamentul administrat: EORTC QLQ-C30.

Populația în intenție de tratament a inclus toți pacienții randomizați (n=945).

Populația în intenție de tratament, care a primit unul dintre tratamentele investigate, a cuprins toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză dintr-unul din medicamentele investigate (n=937)





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Rezultatele studiului au fost:

- ✓ 945 pacienți au fost randomizați în raport 1:1:1, în cele trei grupuri de tratament:
 - 316 pacienți au fost incluși în grupul cu nivolumab
 - 314 pacienți au fost incluși în grupul cu asocierea nivolumab-ipilimumab
 - 315 pacienți au fost incluși în grupul cu ipilimumab.
- ✓ caracteristicile pacienților au fost comparabile între cele două grupuri de tratamente
 - vârsta medie a pacienților a fost 60 ani (65% bărbați)
 - 60% dintre pacienți au avut vârste <65 ani (565 pacienți)
 - 28% dintre pacienți au avut vârste ≥ 65 ani și <75 ani (262 pacienți)
 - 12% dintre pacienți au avut vârste ≥ 75 ani (118 pacienți)

Caracteristicile bolii la includerea în studiu:

- ✓ pacienții incluși au avut o stare generală bună: 73% au prezentat un indice de performanță ECOG de 0 și 27% au avut un indice de performanță ECOG de 1
- ✓ 46% dintre pacienți au avut testul pentru identificarea PD-L1, pozitiv
- ✓ 31% dintre pacienți au avut mutația BRAF V600
- ✓ 42% (397/935) dintre pacienți au prezentat unul din stadiile metastatice: M0, M1a, M1b și 58% (548/935) dintre pacienți au avut stadiul M1c
- ✓ principalele localizări metastatice au fost la nivel: pulmonar (58%), ganglioni limfatici (58%), hepatic (29%), țesuturi moi (32%)
- ✓ repartiția numărului de locuri metastatice din organism a fost următoarea: 27% dintre pacienți au prezentat metastaze într-un singur loc, 32% au prezentat metastaze în două locuri, 22% dintre pacienți au avut metastaze în 3 locuri, 13% au prezentat metastaze în 4 locuri, 6% dintre pacienți au avut metastaze în ≥5 locuri din organism
- ✓ durata medie a bolii a fost de 2 ani
- ✓ 22% dintre pacienți au primit anterior tratament adjuvant; adjuvantul principal folosit a fost reprezentat de interferon (12%)
- ✓ majoritatea pacienților (98%) au avut o intervenție chirurgicală anterioară și 22% au fost tratați anterior cu radioterapie.

La momentul analizei interimare (17/02/2015, la 20 de luni de la includerea primului pacient),

- mediana perioadei de supraveghere fost între 12,2 și 12,5 luni, în funcție de grupul de tratament,
- mediana duratei tratamentului a fost de 6,6 luni cu nivolumab și respectiv de 3 luni, cu ipilimumab



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- numărul de pacienți aflați încă sub tratament la momentul analizei intermediare a fost 117 (37%) în grupul cu nivolumab comparativ cu 50 (16%) în grupul cu ipilimumab.

Datele obținute în cadrul grupului de pacienți care a primit asocierea ipilimumab + nivolumab nu au fost prelucrate, deoarece această asociere nu a fost autorizată în Europa.

Obiectivele principale

La momentul analizei intermediare (efectuată după un minim de supraveghere de 9 luni a tuturor pacienților incluși în studiu) au avut loc 559 evenimente adverse (progresie tumorală+ deces).

În ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (progresia bolii sau deces): au avut loc 55% (174/316) de evenimente adverse în grupul tratat cu nivolumab și 74% (234/315), în grupul tratat cu ipilimumab: HR = 0,57; 95% CI = [.43-0.76]; $p < 0,0001$.

Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 6,9 luni în grupul tratat cu nivolumab și de 2,9 luni în grupul care a primit ipilimumab.

Rata de supraviețuire fără progresia bolii la 6 luni a fost estimată la 52%, 95% CI = [46-57] în grupul tratat cu nivolumab, versus 29%, 95% CI = [24-34] în grupul cu ipilimumab.

Rata de supraviețuire fără progresia bolii la 9 luni a fost estimată la 45%, 95% CI = [40-51] în grupul cu nivolumab comparativ cu 21%, 95% CI = [17-26] în grupul tratat cu ipilimumab.

La momentul analizei interimare a supraviețuirii fără progresia bolii, datele de supraviețuire globală nu au fost disponibile.

Analiza supraviețuirii globale va fi efectuată după o perioadă de supraveghere de minim 28 de luni. Această analiză va fi efectuată la sfârșitul anului 2016.

Analiza supraviețuirii fără progresia bolii în funcție de statusul PD-L1 și de mutația BRAF a fost planificată în protocol, însă, riscul alfa nu a fost monitorizat, iar numărul de pacienți necesari nu a fost estimat pentru a obține o putere suficientă. Rezultatele prezentate mai jos sunt cu titlu informativ.

Supraviețuirea fără progresia bolii în conformitate cu statusul PD-L1 al pacienților a fost:

- pacienți pozitiv PD-L1: HR = 0,41, 95% CI = [0.26-0.63]
- pacienți PD-L1 negativ/nedeterminat: HR = 0,59, 95% CI = [0.47-0.75].

Supraviețuirea fără progresia bolii în conformitate cu statusul de mutație BRAF a fost:

- pacienți fără mutația BRAF: HR = 0,50, 95% CI = [0.39-0.63]
- pacienți cu mutație BRAF: HR = 0,77, 95% CI = [0.54-1.09].





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Obiectivele secundare (la momentul efectuării analizei intermediare)

Rata de răspuns obiectiv (răspuns complet + răspuns parțial) a fost de 44% (138/316, răspuns complet: 28/138) în grupul cu nivolumab și 19% (60/315, răspuns complet: 7/60) în grupul cu ipilimumab, OR = 3,4; 95% CI = [2.02-5.72]; p < 0,0001.

Scorurile QLQ-C30, între grupul tratat cu nivolumab și cel tratat cu ipilimumab nu au fost diferite.

Obiectivele exploratorii (la momentul efectuării analizei intermediare)

Mediana timpului de răspuns la tratament a fost de 2,8 luni, pentru fiecare din cele două grupuri de tratament (138 de pacienți au fost considerați respondenți în grupul cu nivolumab și 60 de pacienți au fost considerați respondenți în grupul cu ipilimumab).

Mediana duratei răspunsului terapeutic nu a fost atinsă în nici unul din cele două grupuri terapeutice (cu nivolumab monoterapie și ipilimumab monoterapie).

Acest studiu a fost apreciat de către experții francezi ca având un design bun care permite o interpretare robustă a rezultatelor obținute. Cu toate acestea, la momentul analizei datelor nu au fost disponibile rezultatele privind supraviețuirea globală, ceea ce a produs o dificultate în estimarea beneficiului terapeutic al nivolumabului comparativ cu ipilimumabul.

Studiul clinic cu protocol CA209037

La acest studiu au participat 405 pacienți adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic, cu sau fără mutație BRAF, pretratați cu un anticorp anti-CTLA-4, care au fost randomizați în proporție de 2:1, în 2 grupuri:

- 1) grupul de pacienți care a primit nivolumab: care a fost administrat în perfuzie intravenoasă în doză de 3mg/kg la fiecare 2 săptămâni
- 2) grupul de pacienți care a primit una din următoarele terapii, în funcție de alegerea investigatorului principal:
 - ✓ dacarbazină, administrată în perfuzie intravenoasă în doză de 1000mg/m² la fiecare 3 săptămâni
 - ✓ carboplatină, cu doza AUC 6 (formula Calvert) administrată intravenos + paclitaxel 175mg/m² administrat intravenos, medicamente administrate la fiecare 3 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

- 1) statusul PD-L1:
 - pozitiv
 - negativ





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- nedeterminat.
- 2) prezența sau absența mutației BRAF
- 3) răspunsul obținut la tratamentul anterior (răspuns complet/parțial, stabilitatea bolii/progresia bolii).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienți cu vârsta ≥ 18 ani
- pacienți diagnosticați cu melanom confirmat histopatologic, avansat (stadiul III), nerezecabil sau metastatic (stadiul IV)
 - pacienți fără mutația BRAF V600 care au progresat sub tratament cu anti-CTLA-4 sau după tratamentul cu anti-CTLA-4;
 - pacienți purtători ai mutației BRAF V600 care au progresat după tratamentul cu anti-CTLA-4 și inhibitor al BRAF;
 - pacienți care au finalizat chimioterapia sau imunoterapia (vaccin tumoral, citokinic sau factor de creștere) cu cel puțin 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului investigat și tratamentul cu anti-CTLA-4 cu cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea medicației de studiu;
 - pacienți care prezintă un indice de performanță ECOG de 0 sau 1.

Criteriile de neinclusiune în studiu au fost:

- pacienți cu metastaze cerebrale sau leptomeningeene
- pacienți cu melanom ocular
- pacienți cu statut BRAF necunoscut
- pacienți cu antecedente personale patologice de cancer activ, exceptând cazurile în care pacienții s-au aflat în remisie completă cu cel puțin 2 ani, înainte de înrolarea în studiu
 - pacienți cu boală auto-imună activă sau cu boală care necesită tratament sistemic cu glucocorticoizi sau imunosupresive, terapii care urmează a fi administrate timp de 14 zile, după administrarea primei doze de medicament investigat
 - prezența unui anumit tip de evenimente adverse corelate cu administrarea de anti-CTLA-4, inclusiv cele de grad 4 (cu excepția senzației de greață, fatigabilității, reacției de la locul de perfuzare și endocrinopatiilor rezolvate), evenimente adverse de gradul 3 nerezolvate în termen de 12 săptămâni, evenimente adverse senzoriale neurologice de grad ≥ 3 , evenimente adverse de tipul durerii oculare sau reducerii acuității vizuale ≥ 2 , anomalii de laborator de grad 4 (cu excepția ALT, AST și bilirubină)
 - pacienți care au primit tratamente cu anticorpi anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, sau orice alt anticorp specific implicat în stimularea activării celulelor T, cu excepția terapiei cu un anticorp anti-CTLA-4.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Obiectivele principale ale studiului au fost:

- procentul de răspunsuri obiective, conform criteriilor RECIST, definit ca fiind procentul de pacienți care au răspuns complet sau parțial sub tratament cu medicamentele investigate (durata răspunsului și timpul de obținere a răspunsului terapeutic au fost analizate în paralel)
- supraviețuirea globală definită ca perioada de timp între randomizare și decesul pacientului.

Obiectivele secundare ale studiului au fost:

- supraviețuirea fără progresia bolii, definită ca perioada de timp dintre randomizare și apariția unuia din următoarele evenimente: progresia bolii sau deces, indiferent de cauza.
- supraviețuirea globală în funcție de statusul PD-L1, pentru a stabili dacă ligandul PD-L1 este un biomarker predictiv
- modificările scorului prin care s-a estimat influențarea calității vieții pacienților prin tratamentul administrat: EORTC QLQ-C30.

Populația în intenție de tratament a inclus toți pacienții randomizați (n=405).

Populația în intenție de tratament, care a primit unul dintre tratamentele investigate, a cuprins toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză dintr-unul din medicamentele investigate (n=370)

Rezultatele studiului au fost:

- ✓ 405 pacienți au fost randomizați în raport 2:1, în cele două grupuri de tratament:
 - 272 pacienți au fost incluși în grupul cu nivolumab
 - 133 pacienți au fost incluși în grupul tratat cu una din terapiile alese de investigator (dacarbazină sau carboplatină + paclitaxel)
- ✓ caracteristicile pacienților au fost comparabile între cele două grupuri de tratamente
 - vârsta medie a pacienților a fost 59,2 ani (64% bărbați)
 - 64% dintre pacienți au avut vârste <65 ani (257 pacienți)
 - 23% dintre pacienți au avut vârste ≥ 65 ani și <75 ani (92 pacienți)
 - 14% dintre pacienți au avut vârste ≥ 75 ani (56 pacienți)

Caracteristicile bolii la includerea în studiu:

- ✓ pacienții incluși au avut o stare generală bună: 61% au prezentat un indice de performanță ECOG de 0 și 39% au avut un indice de performanță ECOG de 1
- ✓ 50% dintre pacienți au avut testul pentru identificarea PD-L1, pozitiv
- ✓ 22% au fost pacienți au prezentat mutația BRAF
- ✓ 3% (12/405) dintre pacienți au prezentat stadiul metastatic M0, 6% (26) au avut stadiul M1a, 15% (62) au avut stadiul M1b și 75% (305) au prezentat stadiul M1c



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ principalele localizări metastatice au fost la nivelul: ganglionilor limfatici (58%), pulmonar (55%), hepatic (35%)
- ✓ repartiția numărului de locuri metastatice din organism a fost următoarea: 21% dintre pacienți au prezentat metastaze într-un singur loc, 24% au prezentat metastaze în două locuri, 27% dintre pacienți au avut metastaze în 3 locuri, 18% au prezentat metastaze în 4 locuri, 10% dintre pacienți au avut metastaze în ≥ 5 locuri din organism
- ✓ durata medie a bolii a fost de 3,6 ani.

Istoricul de tratament

- 21% dintre pacienți au primit anterior înrolării în studiu tratament adjuvant, toți pacienții (100%) au avut o intervenție chirurgicală anterioară și 47% au fost tratați anterior înrolării în studiu cu radioterapie
- 27% dintre pacienți au primit o linie de tratament sistemic pentru stadiul metastatic, 51% dintre pacienți au primit două linii de tratament sistemic pentru stadiul metastatic și 22% dintre pacienți au primit mai mult de două linii de tratament sistemic pentru stadiul metastatic
- principalele tratamente sistemice au fost: ipilimumab (100%), dacarbazina (32%) și vemurafenib (18%)
- mediana duratei tratamentului a fost de 4,7 luni în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 2 luni în grupul tratat cu unul din medicamentele alese de investigator dintre dacarbazină și carboplatină+paclitaxel.

Obiectivele principale

Un total de 120 de pacienți au fost urmăriți timp de cel puțin 6 luni în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 47 de pacienți din grupul tratat cu unul din medicamentele alese de investigator (19 pacienți tratați cu dacarbazină și 28 carboplatină + paclitaxel).

Potrivit comisiei independente de revizuire radiologică, rata de răspuns obiectiv (răspuns complet + răspuns parțial) a fost de 32% (38/120) în grupul cu nivolumab versus 11% (5/47) în grupul tratat cu unul din medicamentele alese de investigator.

În total, un răspuns complet a fost observat la 3% dintre pacienții tratați cu nivolumab (4/120) versus 0% dintre pacienții tratați cu dacarbazină sau carboplatină+paclitaxel, iar un răspuns parțial a fost observat la 28% dintre pacienții tratați cu nivolumab (34/120) comparativ cu 11% dintre pacienții tratați cu una din celelalte două scheme terapeutice (5/47).

Analiza răspunsului obiectiv, în funcție de statusul PD-L1 și mutația BRAF erau planificate în protocol, însă, riscul alfa nu a fost monitorizat și numărul necesar de pacienți nu au fost calculat pentru a obține o putere suficientă. Rezultatele sunt prezentate cu titlu informativ.

Rata de răspuns obiectiv, conform statusului PD-L1 al pacienților a fost:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- pacienții pozitiv PD-L1: 44%, 95% CI = [30-58], față de 9%, 95% CI = [1-29]
- pacienții negativ PD-L1: 20%, 95% CI = [11-32], față de 13%, 95% CI = [3-34]

Rata de răspuns obiectiv în funcție de prezența mutației BRAF a fost:

- pacienți fără mutația BRAF: 34%, 95% CI = [25-45], față de 11%, 95% CI = [3-26]
- pacienți cu mutația BRAF: 23%, 95% CI = [9-44], față de 9%, 95% CI = [0-41].

Răspunsul obiectiv obținut sub administrarea de nivolumab sau chimioterapie nu a fost influențat de răspunsul anterior obținut la un tratament anti-CTLA-4:

- pacienți care au răspuns la terapia anti-CTLA-4: 30%, 95% CI = [17-47], din grupul care a primit nivolumab versus 13%, 95% CI = [2-46], din grupul tratat cu chimioterapie
- pacienți care nu au răspuns la terapia anti-CTLA-4: 33%, 95% CI = [22-44], din grupul care a primit nivolumab, versus 9%, 95% CI = [2-25], din grupul tratat cu chimioterapie.

La momentul analizei răspunsului obiectiv (efectuată la 12.11.2014, după o perioadă de urmărire de minim 6 luni a 120 de pacienți și după 23 de luni de la includerea primului pacient) nu a fost disponibile date privind supraviețuirea globală.

Rezultatele analizei intermediare planificate după ce un număr de 169 de pacienți au decedat, procentul de decese indiferent de cauză, a fost de 44,5% în grupul cu nivolumab (121/272 pacienți) și respectiv de 45,9% (61/133) în grupul tratat cu chimioterapie: HR = 0,93; IC99,79% = [0.68-1.26].

Obiectivele secundare

Analiza ierarhică secvențială specificată în protocol a implicat parcurgerea următoarelor etape:

- etapa I: demonstrarea superiorității nivolumabului față de chimioterapie în ceea ce privește obiectivul primar (supraviețuirea generală),
- etapa II: evaluarea rezultatelor privind obiectivele secundare, precum supraviețuirea fără progresia bolii.

Prin urmare, rezultatele privind supraviețuirea fără progresia bolii au fost prezentate doar cu scop informativ, ele urmând a fi validate numai după efectuarea analizei finale a supraviețuirii globale.

La momentul analizei interimare, 69% evenimente de tipul progresia bolii sau deces au fost observate în grupul tratat cu nivolumab (187/272) comparativ cu 64% evenimente de tipul progresia bolii sau decese produse în grupul tratat cu chimioterapie (85/133): HR = 0,74; 95% CI = [0.57-0.97].

Experții francezi au apreciat că cele două studii descrise anterior au prezentat design-uri mai bune decât acest studiu, însă rezultatele obținute cu privire la contribuția nivolumabului în ceea ce privește răspunsul obiectiv și supraviețuirea globală, în a doua linie sau treia linie de tratament la pacienții tratați anterior cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapia, nu sunt de neglijat.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Studiul clinic cu protocol CA209003, de faza I, al cărui obiectiv a fost evaluarea toleranței nivolumabului la doze diferite administrate la pacienți cu diferite tipuri de cancer avansate inoperabile, a fost amintit cu titlu informativ în cadrul acestui raport.

Riscurile importante identificate în timpul tratamentului cu nivolumab au fost:

- ✚ pneumopatie inflamatorie de origine imunologică
- ✚ colită de origine imunologică
- ✚ hepatită de origine imunologică
- ✚ nefrită sau disfuncție renală de origine imunologică
- ✚ endocrinopatie de origine imunologică
- ✚ rash de origine imunologică
- ✚ reacție severă la locul de administrare a perfuziei.

Riscurile potențial importante din timpul tratamentului cu nivolumab au fost:

- ✚ toxicitate embrio-fetală
- ✚ imunogenicitate
- ✚ aritmii cardiace.





MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel I: Date de siguranță provenite din studiile clinice CA209066 și CA209067 la populația în intenție de tratament care a primit unul dintre medicamentele investigate (pacienți randomizați care au primit cel puțin o doză din medicamentele investigate)

	Studiul clinic cu protocol CA209066		Studiul clinic cu protocol CA209067	
	Nivolumab	Dacarbazină	Nivolumab	Dacarbazină
Populația în intenție de tratament tratată	206/210	205/208	313/316	311/315
Mediana duratei de supraviețuire	8,9 luni	6,8 luni	6,6 luni	3,0 luni
Mediana numărului de doze primite	12	4	15	4
Evenimente adverse	93% (192/206)	95% (194/205)	99% (311/313)	99% (308/311)
• greață	23%	47%	28%	29%
• vărsături	11%	25%	17%	16%
• diaree	25%	22%	31%	46%
• oboseală	32%	25%	44%	42%
• prurit	22%	12%	23%	39%
• rash	22%	8%	28%	24%
• tuse	12%	12%	22%	20%
Evenimente adverse de grad ≥3	34%	38%	44%	56%
Evenimente adverse care au condus la întreruperea tratamentului	7% (14/206)	12% (24/205)	14% (43/313)	23% (70/315)
Evenimente adverse care au necesitat o supraveghere particulară*				
Evenimente adverse endocrine (de grad ≥3)	9% (1%)	2% (0%)	17% (1%)	12% (2%)
Evenimente adverse gastro-intestinale	26% (2%)	22% (0,5%)	32% (4%)	48% (13%)
Evenimente adverse hepatice	9% (5%)	7% (2%)	13% (5%)	11% (5%)
Evenimente adverse pulmonare	2% (0%)	0%	2% (1%)	3% (1%)
Evenimente adverse renale	4% (1%)	3% (2%)	3% (1%)	5% (1%)
Evenimente adverse cutanate	48% (2%)	25% (0%)	53% (2%)	62% (4%)
Hipersensibilitate/reacție la locul de administrare al medicamentului	8% (0%)	6% (0%)	5% (0%)	3% (0%)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

**în principal au fost: evenimente adverse endocrine: disfuncții tiroidiene; evenimente adverse gastro-intestinale: diaree gastro-intestinale; evenimente adverse hepatice: creșterea AST/ALT/ gamma-GT, evenimente adverse renale: insuficiență renală, creșterea creatininei; evenimente adverse cutanate: prurit cutanat, erupții cutanate, vitiligo, eritem*

(continuare Tabel I)

	Studiul clinic cu protocol CA209066		Studiul clinic cu protocol CA209067	
	Nivolumab	Dacarbazină	Nivolumab	Dacarbazină
Pacienți care au primit o reducere a dozei de medicament cauzată de un eveniment advers	această situație a fost restricționată de protocol	6% (13/205)	-	-
Reducerea debitului perfuziei cu medicamentul investigat				
• procentul de pacienți	8% (16/206)	15% (31/205)	4% (11/313)	1% (4/311)
• procentul dozelor reduse	1% (22/2933)	5% (53/1046)	1% (66/5308)	0,4% (4/1087)
• reducerea debitului perfuziei cu medicamentul investigat datorită hipersensibilității de la locul perfuziei	32%	13%	8%	25%
Întreruperea perfuziei cu medicamentul investigat				
• procentul de pacienți	5% (10/206)	8% (16/205)	5% (17/313)	4% (11/311)
• procentul dozelor întrerupte	1% (22/2933)	2% (20/1046)	0,4% (20/5308)	1% (11/1087)
• întreruperea perfuziei cu medicamentul investigat datorită hipersensibilității de la locul perfuziei	68% (15/22)	20% (4/20)	50% (10/20)	27% (3/11)
Doze neadministrare sau administrate mai târziu				
• procentul de pacienți	17% (35/206)	11% (22/205)	42% (133/313)	15% (46/311)
• procentul dozelor neadministrare sau administrate mai târziu	2% (45/2933)	3%(31/1046)	4% (211/4995)	6% (48/776)
• doze de medicament investigat neadministrare sau administrate mai târziu datorită apariției unui eveniment advers	64% (29/45)	87% (27/31)	37% (79/211)	58% (28/48)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

(continuare Tabel I)

	Studiul clinic cu protocol CA209066		Studiul clinic cu protocol CA209067	
	Nivolumab	Dacarbazină	Nivolumab	Dacarbazină
Decese				
• Evenimente adverse care au dus la deces în termen de maxim 30 de zile după ultima doză de medicament investigat administrată	6% (13/206)	8% (17/205)	5% (14/313)	6% (18/311)
• Evenimente adverse care au dus la deces în termen de maxim 100 de zile după ultima doză de medicament investigat administrată	15% (30/206)	27% (55/205)	16% (50/313)	18% (57/311)
• Decese atribuite tratamentului	0	0	0	0

Tabel II: Date de siguranță provenite din studiul clinic cu protocol CA209037-la populația în intenție de tratament care a primit unul din tratamentele investigate

	Studiul clinic cu protocol CA209037	
	Nivolumab	Tratament la alegerea investigatorului dacarbazină sau carboplatină + paclitaxel
Populația în intenție de tratament tratată	268/272	102/133
Mediana duratei tratamentului (luni)	4,7	2,0
Mediana numărului de doze primite	10	3 (dacarbazină) 5 (carboplatină+paclitaxel)





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

(continuare Tabel II)

	Studiul clinic cu protocol CA209037			
	Nivolumab	Tratament la alegerea investigatorului dacarbazină sau carboplatină + paclitaxel		
Evenimente adverse:	99% (265/268)	96% (95/102)		
• greață	29%	43%		
• vărsături	18%	26%		
• diaree	28%	18%		
• constipație	16%	23%		
• oboseală	46%	50%		
• prurit	24%	4%		
• rash	16%	5%		
• tuse	21%	7%		
• alopecie	2%	28%		
• tulburări hematologice	28%	49%		
• Evenimente adverse de grad 3-4	42%	45%		
• Evenimente adverse de grad 5	11%	3%		
Evenimente adverse care au condus la întreruperea tratamentului	13% (34/268)	16% (16/102)		
Decese				
• Evenimente adverse care au dus la deces în termen de maxim 30 de zile după ultima doză de medicament investigat administrată	11% (30/268)	3% (3/102)		
• Decese atribuite tratamentului	0	0		
	Nivolumab	Dacarbazină	Carboplatină	Paclitaxel
• Pacienți care au primit o doză redusă de medicament investigat	această situație a fost restricționată de protocol	11% (5/5)	51% (29/57)	39%(22/57)
• Reducerea dozei de medicament investigat datorită apariției unui eveniment advers	-	100%	43%	59%





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

(continuare Tabel II)

	Studiul clinic cu protocol CA209037			
	Nivolumab	Dacarbazină	Carboplatină	Paclitaxel
Reducerea debitului perfuziei cu medicament investigat				
• procentul de pacienți	4% (10/268)	18% (8/45)	9% (5/57)	14% (8/57)
• procentul dozelor de medicamente al căror debit de perfuzie a fost redus	1% (51/3841)	11% (22/197)	3% (9/283)	4% (12/282)
• reducerea debitului perfuziei cu medicamentul investigat datorită hipersensibilității de la locul perfuziei	14% (7/51)	32% (7/22)	11% (1/9)	33% (4/12)
Întreruperea perfuziei cu medicamentul investigat				
• procentul de pacienți	5% (13/268)	7% (3/45)	5% (3/57)	7% (4/57)
• procentul dozelor întrerupte de medicament investigat	0,4% (15/3841)	3% (5/197)	1% (4/283)	2% (5/282)
• întreruperea administrării medicamentului investigat datorită reacției de hipersensibilitate apărute la locul injectării	13% (2/15)	60% (3/5)	50% (2/4)	80% (4/5)
Doze de medicament investigat care au fost administrate mai târziu				
• procentul de pacienți	44% (119/268)	44% (20/45)	53% (30/57)	
• procentul dozelor de medicament care au fost administrate mai târziu	6% (210/3573)	20% (31/152)	27% (62/226)	
• doze de neadministrare sau administrate mai târziu datorită apariției unui eveniment advers	51% (108/210)	84% (26/31)	79% (49/62)	

Rezultatele intermediare provenite din cele 3 studii clinice au arătat că nivolumabul are un profil de siguranță mai bun decât chimioterapia convențională sau decât ipilimumabul, evenimentele adverse grave (cu grad ≥ 3) fiind raportate de 34-44% dintre pacienții care au primit acest tratament, iar cele mai frecvente evenimente adverse au fost cele de origine imunologică.

Având în vedere datele disponibile prezentate de compania care a depus dosarul spre evaluare, experții francezi au concluzionat că nivolumabul aduce un beneficiu suplimentar moderat, raportat la terapiile utilizate pentru melanomul malign în stadiu avansat.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Recomandările ghidurilor clinice ESMO și NCCN referitoare la opțiunile terapeutice pentru melanomul malign din stadiu avansat au fost prezentate în cadrul acestui raport [2,3]:

- lipsa mutației BRAF
 1. nivolumab (Opdivo) și pembrolizumab (Keytruda) reprezintă medicație de primă linie;
 2. ipilimumab, este recomandat ca a doua linie de tratament (deși nu există date privind eficacitatea anti-CTL4 după modificări anti-PD1);
- prezența mutației BRAF
 - 1) inhibitori BRAF – vemurafenib (Zelboraf) sau dabrafenib (Tafinlar) sunt recomandați ca primă linie terapeutică; rolul medicamentelor nivolumab și pembrolizumab ca terapii de primă intenție este în prezent în dezbateri;
 - 2) nivolumab și pembrolizumab, sunt recomandate ca terapii de linia a doua.

Chimioterapia clasică (dacarbazină, etc) reprezintă o alternativă terapeutică în absența accesului la un studiu clinic sau a unor noi terapii.

Noi asocieri de medicamente, inhibitorii de protein kinază MEK cu antagoniștii BRAF sunt în curs de evaluare (trametinib + dabrafenib). Alte asocieri, precum cobimetinib + vemurafenib, beneficiază de o autorizație pentru utilizare temporară ca tratament de primă linie la pacienții cu mutații BRAF și statut ECOG 0 sau 1, din iunie 2015.

2.2. NICE

Grupul de Experti din cadrul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale **recomandă** utilizarea medicamentului cu DCI Nivolumab (TA 384/18 February 2016) ca **opțiune terapeutică pentru melanomul din stadiul avansat (nerezecabil sau metastatic)** [4].

Raportul cu nr. 384 din 18 februarie 2016, publicat pe site-ul oficial al institutului din Marea Britanie prezintă analiza datelor provenite din studiile clinice CHECKMATE-066, -067 și -037. Aceste studii au fost detaliate la punctul 2.1.(studiile cu protocoalele CA 209-066, CA209-067, CA 209-037)

Rezultatele acestor studii, sunt prezentate succint în tabelul următor:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

TABEL III: rezultatele studiilor CHECKMATE-066, -067 și -037

Obiective	Nivolumab	Comparator	Rata de hazard (95%CI)	Valoarea p
Supraviețuirea globală				
CHECKMATE-066 (nivolumab [n=201] versus dacarbazină [n=208])				
Evenimente adverse (deces) %	23,8	46,2	0,42 (0,30-0,60)	<0,001
Mediana supraviețuirii (luni)	Nu a fost atinsă	10,84	Nu a fost aplicabilă	Nu a fost aplicabilă
Supraviețuirea fără progresia bolii				
Evenimente adverse (decese sau progresia bolii) %	51,4	78,4	0,43 (0,34-0,56)	<0,001
Mediana supraviețuirii fără progresia bolii (luni)	5,06	2,17		<0,05
CHECKMATE-067 (nivolumab [n=316] versus ipilimumab [n=315])				
Evenimente adverse (decese sau progresia bolii) %	55,1	74,3	0,57 (0,43-0,76)	<0,001
Mediana supraviețuirii fără progresia bolii (luni)	6,9	2,9		<0,05
CHECKMATE-037 (nivolumab [n=122] versus chimioterapia aleasă de investigator [n=60])				
Evenimente adverse (decese sau progresia bolii) %	58,2	43,3	0,82 (99,99%CI 0,32-2,05)	Nesemnificativă
Mediana supraviețuirii fără progresia bolii (luni)	4,67	4,24		Nesemnificativă

Abrevieri: CI -interval de încredere, n-număr

Grupul de experți din cadrul institutului au constatat că din cele 3 studii menționate mai sus, doar studiul clinic CHECKMATE-066 prezintă rezultate privind supraviețuirea globală. Rezultatele analizei intermediare efectuate pentru acest studiu au fost obținute după o perioadă scurtă de urmărire a pacienților (mediana duratei tratamentului cu nivolumab a fost de 8,9 luni). Datorită acestor rezultate care au arătat existența unui beneficiu semnificativ asupra supraviețuirii globale pentru nivolumab, studiul clinic



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

a fost întrerupt timpuriu iar caracterul dublu-orb al studiului a fost compromis. Din datele prezentate de companie, nivolumabul și-a menținut beneficiul asupra supraviețuirii globale peste 2 ani (57.7% dintre pacienții care au primit nivolumab au supraviețuit după 2 ani, versus 26,7% supraviețuitori dintre pacienții care au primit dacarbazină; HR=0,43, 95%CI=0,33-0,57).

Experții institutului au apreciat că în practica clinică curentă dacarbazina, este utilizată doar în context paliativ.

Întrucât nu au fost disponibile date privind supraviețuirea globală din studiul clinic CHECKMATE-067, nu a putut fi apreciat ca decisiv impactul pozitiv al nivolumabului asupra supraviețuirii globale. Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu, timp de 20 de luni, au evidențiat o mai bună creștere a supraviețuirii fără progresia bolii pentru nivolumab, comparativ cu ipilimumabul.

În acest context, s-a ridicat problema menținerii beneficiului terapeutic al nivolumabului pe o perioadă mai lungă de timp, comparativ cu ipilimumabul. Datorită lipsei de informații în acest sens, grupul de experți NICE au concluzionat că nivolumabul este mai eficace pe termen scurt comparativ cu ipilimumabul, beneficiul terapeutic adițional pe termen lung urmând a fi stabilit când vor fi disponibile mai multe date.

Analizele efectuate pe unele subgrupuri din cadrul studiilor clinice CHECKMATE-067 și CHECKMATE-037, au arătat că nivolumabul este mai puțin eficace la populația cu BRAF pozitiv, comparativ cu populația BRAF negativ. Însă aceste diferențe nu au fost semnificative statistic. Prin urmare, experții institutului britanic au concluzionat că nivolumabul este eficace atât pentru pacienții diagnosticați cu melanom malign BRAF pozitivi cât și pentru cei BRAF negativi.

O altă concluzie a grupului de experți, rezultată în urma analizării datelor din studiile clinice, a fost că nivolumabul prezintă eficacitate independentă de statusul PD-L1.

În privința evenimentelor adverse raportate în cadrul studiilor clinice, s-a observat că administrarea nivolumabului este asociată cu incidență mai scăzută a evenimentelor adverse serioase, comparativ cu administrarea de ipilimumab sau de chimioterapie.

În practica clinică din Marea Britanie,

- pentru melanomul aflat în stadiul avansat, care nu prezintă mutația BRAF-V600, cea mai potrivită opțiune terapeutică este reprezentată de ipilimumab.
- pentru melanomul malign care prezintă mutația BRAF V600 există mai multe opțiuni terapeutice: inhibitori BRAF (vemurafenib și dabrafenib) sau imunoterapia cu ipilimumab. Terapia este aleasă în funcție de rapiditatea cu care progresează boala: dacă boala progresează rapid, atunci se preferă administrarea de inhibitori BRAF, iar dacă boala progresează lent, atunci este preferată administrarea de ipilimumab.

În acest context, nivolumabul și pembrolizumabul, inhibitori ai receptorilor apoptozei, cu mecanisme de acțiune asemănătoare, par a acționa mult mai rapid asupra tumorii și prezintă rate crescute de răspuns la tratament mult mai mari decât în cazul ipilimumabului. Experții clinicieni au apreciat că deși pacienții care



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

prezintă mutații BRAF V600 și a căror boală progresează rapid, vor alege continuarea tratamentului cu inhibitori BRAF, ca terapie de primă linie, se așteaptă ca nivolumabul și pembrolizumabul, comparativ cu ipilimumabul, să fie terapiile potrivite pentru cei mai mulți pacienți cu melanom malign.

Concluziile rezultate în urma evaluării au fost:

1. nivolumabul, comparativ cu ipilimumabul, este mai eficace administrat pe termen scurt, însă beneficiul administrării nivolumabului pe o perioadă mai lungă de timp, este incert
2. nu este cunoscută perioada optimă de administrare a nivolumabului
3. nivolumabul îndeplinește toate criteriile pentru a fi considerat un tratament de creștere a supraviețuirii pacienților cu melanom malign
4. rata cost-eficacitate (ICER) pentru nivolumab este mai mică de 30,000€ per QALY
5. este necesară reevaluarea peste 2 ani a nivolumabului în indicația analizată în acest raport, când vor fi disponibile mai multe date privind supraviețuirea globală și durata optimă de tratament.

2.3. SMC

Medicamentul cu DCI nivolumabum nu a fost recomandat de Consorțiul Scoțian al Medicamentelor pentru a fi utilizat ca monoterapie pentru melanomul cu stadiu avansat (nerezecabil sau metastatic), la pacienți adulți (raport 1120/16), întrucât compania care a depus dosarul spre evaluare nu a prezentat o analiză farmaco-economică suficientă pentru a justifica rambursarea prin sistemul de sănătate scoțian [5].

2.4. IQWIG/GB-A

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DCI nivolumabum cu indicația „*monoterapie pentru melanomul cu stadiu avansat (nerezecabil sau metastatic), la pacienți adulți*„[6].

Raportul datat 13.10.2015 cuprinde evaluarea beneficiului terapeutic prezentat de nivolumab comparativ cu alte terapii utilizate pentru melanomul malign cu stadiu avansat.

Experții germani au luat în considerare 3 situații:

1. pacienți naivi la tratament cu mutație BRAF V600 pozitivă
2. pacienți naivi la tratament, cu mutație BRAF V600 negativă (tip sălbatic-wild type)
3. pacienți care au urmat un tratament anterior.

Experții germani din cadrul Comitetului Federal Comun au ales comparatorii adecvați pentru fiecare din cele 3 situații:

- ✓ pentru prima situație, comparatorul ales pentru nivolumabum a fost vemurafenibum
- ✓ pentru a doua situație, comparatorii aleși pentru nivolumabum au fost dacarbazină și ipilimumab



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ pentru a treia situație, comparatorul potrivit a fost considerat tratamentul individual, specificat de medicul curant în conformitate cu statutul de aprobare și terapia precedentă.

În prima situație, solicitantul a luat în considerare studiile clinice cu protocoalele CA209-066 și BRIM-3 (N025026), pentru a efectua o comparație indirectă a nivolumabului cu vemurafenibul, dacarbazina fiind comparatorul comun, în cele două studii. Studiul clinic cu protocol CA209-066 a fost descris la punctul 2.1. Studiul clinic cu protocol BRIM-3 a fost un studiu randomizat, deschis, cu braț de control, care a înrolat pacienți adulți cu melanom malign metastatic și mutație BRAF V600. Pacienții, naivi la tratamentul sistemic anticanceros, au fost randomizați în raport 1:1, pentru a primi vemurafenib (337 pacienți) sau dacarbazină (338 pacienți). Tratamentele investigate au fost administrate în conformitate cu indicațiile specificate în RCP-urile corespunzătoare și au fost continuate până când unul din următoarele criterii a fost îndeplinit:

- ✓ pacientul și-a retras consimțământul de participare la studiu
- ✓ persistența toxicității de grad 3-4, chiar dacă doza de medicament investigat a fost redusă
- ✓ progresia bolii.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost supraviețuirea globală, iar obiectivele secundare au fost: influențarea durerii, a calității vieții și apariția evenimentelor adverse.

Rezultatele analizelor intermediare efectuate pentru acest studiu nu au relevat existența unui beneficiu adițional prezentat de vemurafenib versus dacarbazină.

Experții evaluatori au invalidat comparația indirectă propusă de solicitant, motivând următoarele:

- ✓ studiul clinic cu protocol CA209-066 a inclus doar pacienți fără mutația BRAF V600; compania care a depus dosarul spre evaluare a considerat că statusul mutației BRAF nu influențează efectul tratamentului administrat, însă experții germani au considerat că această ipoteză trebuie verificată
- ✓ nu a existat nici o similaritate între cele două studii clinice; spre exemplu au existat diferențe notabile între rezultatele obținute privind siguranța administrării dacarbazinei: în studiul CA209-066 38% dintre pacienții care au primit dacarbazină au prezentat cel puțin un eveniment advers în timp ce, 16% dintre pacienții care au primit dacarbazină în studiul clinic BRIM-3 au raportat un eveniment advers; 12% dintre pacienții cu dacarbazină din studiul CA209-066 au întrerupt tratamentul datorită unui eveniment advers, versus 4% dintre pacienții cu dacarbazină din studiul clinic BRIM-3.

În concluzie, nu s-a putut demonstra existența unui beneficiu terapeutic adițional al nivolumabului, raportat la vemurafenib.

Pentru cea de-a doua situație, a fost luat în considerare studiul clinic cu protocol CA209-066, menționat la punctul 2.1. În acest caz, evaluarea beneficiului terapeutic adițional s-a efectuat pe baza datelor obținute până la 24 iunie 2014. Datorită faptului că studiul a fost întrerupt prematur ca urmare a existenței



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

unei diferențe semnificative statistic în privința supraviețuirii globale în grupul cu nivolumab versus grupul cu dacarbazină, la data de 1 iulie 2014, design-ul studiului a fost modificat devenind un studiu deschis, iar pacienților care primiseră dacarbazină li s-a permis să treacă pe brațul cu nivolumab, întrerupând dacarbazina. Astfel că datele incluse în analiza prezentată de solicitant, nu au fost afectate de modificarea design-ului studiului.

Experții germani au considerat că riscul de apariție al erorii bias la nivel de studiu este scăzut, însă este crescut la nivel de obiectiv principal-supraviețuirea globală. S-a considerat că riscul de eroare bias este crescut la nivel de obiectiv principal datorită faptului că studiul s-a încheiat prematur. Datorită unui număr mic de pacienți incluși în analiza efectuată (62% dintre pacienții randomizați) nu a putut fi evaluat beneficiul administrării de nivolumab asupra celorlalte obiective precizate în protocol (simptome, stare generală, calitatea vieții). A fost posibilă doar o evaluare calitativă a rezultatelor evenimentelor adverse raportate datorită numărului mare de evenimente adverse înregistrate, care în fond, au reprezentat progresia bolii.

În ceea ce privește influențarea mortalității, tratamentul cu nivolumab a crescut semnificativ statistic supraviețuirea globală, comparativ cu dacarbazina. Conform datelor prezentate de solicitant, există o diferență între sexe în ceea ce privește beneficiul terapeutic prezentat sub terapia cu nivolumab. Analiza prezentată de solicitant a evidențiat că pentru bărbați, există un beneficiu terapeutic adițional cu nivolumab, comparativ cu dacarbazina, iar pentru femei există doar un indiciu de beneficiu suplimentar cu nivolumab, comparativ cu dacarbazina.

Morbiditatea (influențarea simptomelor prin tratamentul administrat) nu a putut fi evaluată din lipsa datelor depuse. De altfel nici influențarea calității vieții pacientului de către medicamentele investigate, nu a putut fi evaluată datorită lipsei datelor depuse.

Analiza timpului de supraviețuire în prezența evenimentelor adverse nu a putut fi efectuată datorită raportării unui număr foarte mare de evenimente adverse legate de progresia tumorală.

Concluziile experților germani au fost următoarele:

- pentru bărbații diagnosticați cu melanom malign în stadiu avansat, naivi la tratament și fără mutația BRAF V600 administrarea de nivolumab, comparativ cu administrarea de dacarbazină, aduce un beneficiu terapeutic considerabil
- pentru femeile diagnosticate cu melanom malign în stadiu avansat, naive la tratament și fără mutația BRAF V600, administrarea de nivolumab, comparativ cu administrarea de dacarbazină, aduce un beneficiu terapeutic minor.

Pentru cea de-a treia situație, solicitantul a propus studiul clinic cu protocol CA209-037. Acest studiu, a fost descris la punctul 2.1. Asocierea între carboplatină și paclitaxel utilizată în cadrul acestui studiu nu a fost aprobată în Germania pentru tratamentul melanomului malign. Analizele rezultatelor acestui studiu nu au putut fi evaluate de către experții institutului german, întrucât randomizarea a fost ineficientă. În plus, compania care a depus dosarul spre evaluare a considerat studiul necorespunzător



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

datorită riscului crescut de eroare bias (au existat diferențe între ratele de discontinuitate a tratamentului primit în cadrul studiului, diferențe în privința distribuției factorilor de prognostic între grupele de tratament, precum și posibilitatea doar a pacienților aflați în grupul tratat cu dacarbazină de a trece pe terapia cu anticorpi anti PD-L1).

În concluzie, nu s-a putut demonstra existența unui beneficiu terapeutic adițional al nivolumabului, raportat la dacarbazină sau la asocierea carboplatină+paclitaxel.

În acest raport se precizează că analiza Comitetului Federal Comun din Germania va fi hotărâtoare în aprecierea existenței beneficiului adițional adus de nivolumab, comparativ cu terapiile utilizate pentru melanomul malign din stadiu avansat.

GB-A

Comitetul Federal Comun nu a publicat pe site-ul oficial rezoluția pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de solicitant, medicamentul este rambursat în 9 țări ale Uniunii Europene: Austria, Germania, Marea Britanie, Luxemburg, Olanda, Spania, Suedia, Finlanda și Danemarca.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Oncologie în anul 2015, pentru pacienții diagnosticați cu melanom metastazat sunt următoarele [7]:

- ✚ metastaze, în tranzit (puține, pTXN2cM0):
 - îndepărtare chirurgicală (grad de recomandare C),
 - radioterapie (C),
- ✚ metastaze în tranzit (multiple > 5, pTXN2cM0):
 - perfuzarea extremităților (D),
 - radioterapie (D),
 - T-Vec (Talimogene laherparepvec) (D),
 - electrochimioterapie (D),
 - terapie sistemică (D),
- ✚ locoregionale LNs-noduli limfatici (pTxN1a, 2a):
 - discuție privind disecția regională a ganglionilor limfatici și includerea într-un studiu clinic (B),
 - tratament suplimentar cu interferon alfa (B),
- ✚ locoregionale LNs (pTxN2b, 2c, 3):



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- limfadenectomie radicală (C) și radioterapie în cazul rezecției incomplete,
- participare la studiul clinic (C)
- ✚ metastaze solitare în sistemul nervos central (pTxNxM3):
 - ✓ îndepărtare prin neurochirurgie (D),
 - ✓ iradiere stereotactică (D), care, în funcție de localizare poate fi considerată terapie de primă intenție sau alte tratamente locale,
 - ✓ participare la studii clinice
- ✚ metastaze solitare la nivelul plămânului/ficatului/rinichilor sau în alte locații (pTxNxM1):
 - îndepărtare chirurgicală (D),
 - participare la studii clinice,
 - terapie sistemică (D)
- ✚ metastaze multiple (pTxNxM1a-1c):
 - participare la studii clinice,
 - terapie sistemică (B)
- ✚ metastaze osoase dureroase (pTxNxM1a-1c):
 - ◆ participare la studii clinice,
 - ◆ radioterapie (C),
 - ◆ agenți de modificare a osului.

În patologia localizată tratamentul cuprinde:

- excizarea largă a tumorilor primare cu o marjă de siguranță de 0,5 cm pentru melanomul in situ, de 1 cm în cazul tumorilor cu o grosime de până la 2 mm și de 2 cm pentru tumori de grosime mai mare [II,B],
- biopsia LN de santinelă în melanom cu grosimea tumorii > 1 mm și/sau ulcerare este recomandată pentru o stadializare precisă [II,B]; această etapă este discutabilă în cazul pacienților pT1b cu tumoare de grosime > 0,75 mm,
- melanom rezectabil stadiu III trebuie evaluat în vederea inițierii terapiei cu interferon [II,B]; analize pe subgrupuri au indicat că pacienți care prezintă implicare nodală regională microscopică și/sau ulcerării primare sunt mai susceptibili pentru a beneficia de IFN adjuvant. În stadiul IIIB și mai mare, este încurajată participarea la trialuri clinice,
- îndepărtarea chirurgicală sau iradierea stereotactică a recurenței locoregionale sau a metastazelor singulare distante trebuie să fie luate în considerare pentru pacienții care se potrivesc, ca o opțiune terapeutică care permite controlul potențial pe termen lung al patologiei [III,C].

Terapia patologiei sistemice metastazate stadiu IV include:

- screening-ul metastazelor sau al tumorii primare pentru detecția mutației BRAF V600;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- opțiunile terapeutice din prima și a doua linie sunt:
 - anticorpi anti-PD1 (pembrolizumab, **nivolumab**),
 - ipilimumab,
 - anticorp anti-CTLA4 pentru toți pacienții,
 - combinații inhibitoare BRAF/MEK în melanomul BRAF mutant [II,B],
- dacă nu sunt disponibile studii clinice sau compuși nou autorizați, se administrează medicamente cu activitate citotoxică ca DTIC (dacarbazină) sau temozolamidă [III,C].

Ghidul clinic american publicat de NCCN în anul 2016 menționează următoarele opțiuni terapeutice pentru melanomul metastazat sau nerezectabil [8]:

✚ tratament de linia I:

❖ imunoterapie

- monoterapie anti-PD 1: pembrolizumab, **nivolumab** (categoria 1),
- nivolumab/ipilimumab,

❖ terapie țintită dacă există mutație BRAF; de preferat dacă se urmărește un răspuns clinic rapid:

- tratament asociat:- dabrafenib/trametinib (categoria 1),
-vemurafenib/cobimetinib (categoria 1),
- monoterapie: vemurafenib, dabrafenib (categoria 1);

❖ participare la studii clinice

✚ tratament de linia a doua (progresia patologiei sau beneficiu clinic maxim pentru tratament țintit BRAF)

➤ status de performanță PS 0-2

- ✓ monoterapie anti PD-1: pembrolizumab, **nivolumab**;
- ✓ nivolumab/ipilimumab,
- ✓ ipilimumab (categoria 1),
- ✓ terapie țintă în cazul mutației BRAF:
 - ◆ tratament asociat: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib,
 - ◆ monoterapie: vemurafenib, dabrafenib,
- ✓ doze crescute IL-2,
- ✓ biochimioterapie (categoria 2B),
- ✓ agenți citotoxici,
- ✓ imatinib pentru tumori cu mutații activatoare ale C-KIT,
- ✓ participare la studii clinice,

➤ PS 3-4 – cel mai bun tratament suportiv,





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

✚ alte tratamente sistemice

- citotoxice pentru patologia metastazică: dacarbazină, temozolamidă, paclitaxel, paclitaxel legat de albumină, carboplatin/paclitaxel,
- biochimioterapie pentru patologia metastatică:
 - dacarbazină sau temozolamidă,
 - cisplatină sau carboplatină ± vinblastină sau nitrozuree,
 - IL-2,
 - interferon alfa-2b (categoria 2B);
- biochimioterapie pentru tratamentul adjuvant al bolii cu risc crescut:
 - dacarbazină
 - cisplatină,
 - vinblastină,
 - IL-2,
 - Interferon alfa-2b (categoria 2B).

Conform prevederilor ghidurilor clinice, medicamentele care pot fi considerate comparatori pentru nivolumab sunt: pembrolizumab, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib și dacarbazină. Dintre acestea cei mai potriviți comparatori sunt: pembrolizumab și ipilimumab care nu se regăsesc în HG 720/2008 în vigoare. Vemurafenib (nu este în HG), dabrafenib și dacarbazina nu respectă definiția comparatorului conform Ord.M.S. 861/2014 modificat și completat.

Considerăm că în prezent, nu există un medicament care să poată fi considerat comparator relevant pentru nivolumab în practica medicală din România, contrar opiniei solicitantului care a considerat medicamentul dabrafenib drept comparator.

Costul tratamentului cu nivolumab la 2 săptămâni, pentru un adult de 70kg, este 16.689,44 RON (2X6936,22+2817).

Costul tratamentului anual cu nivolumabum, pentru un adult de 70kg, este 433.925,44 RON (16.689,44 X52/2).

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	45
1.2. NICE– aviz pozitiv, fără restricții SMC – nu este recomandat	15	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1.3 IQWIG—există raport de evaluare publicat GB-A – nu este publicat raportul de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –9 țări	20	20
3. Costurile terapiei – nu există comparator pentru nivolumabum	0	0
TOTAL PUNCTAJ		65 puncte

6. CONCLUZII

Conform Ord.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Nivolumabum întrunește **punctajul de admitere 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 „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”.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum în indicația: „*în monoterapie pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la*”.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. AVIS N° 2016.0002/AC/SEM du 13 janvier 2016 du collègue de la Haute Autorité de Santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à l'article L.5123-2 du code de la santé publique de la spécialité OPDIVO (nivolumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/002_bms_avis_sem_opdivo_avis.pdf accesat în mai 2016;

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma. Version 3.2015, Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U;

3. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:126-132;

4. NICE, Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma,TA 384/ 18 February 2016, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384/resources/nivolumab-for-treating-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-82602849706693>, accesat în iunie 2016;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

5. SMC, nivolumab, 10mg/mL, concentrate for solution for infusion (Opdivo®), SMC No. (1120/16), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_FINAL_February_2016_Amended_16.02.16_for_website.pdf, accesat în iunie 2016;

6. IQWiG, Nivolumab – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, IQWiG Reports – Commission No. A15-27, https://www.iqwig.de/download/A15-27_Nivolumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf, accesat în iunie 2016;

7. Dummer R. et al., Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, vol.26, suppl.5:v126-v132, September 2015 accessed at https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v126.full.pdf;

8. National Comprehensive Cancer Network, Melanoma, NCCN Guidelines, version 2.2016, available at www.nccn.org/patients.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

