



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIE: Opdivo în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocăție ALK

Data depunerii dosarului

02.03.2022

Numărul dosarului

2987

PUNCTAJ: 65 de puncte



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Nivolumabum

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

1.3. Cod ATC: L01FF01

1.4. Data primei autorizări: 5 noiembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 100 mg conc. pt. sol. perf.
	cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf.
	cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data 07.10.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 100 mg conc. pt. sol. perf.	5454,92 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	5454,92 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf.	1983,73 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1983,73 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.	6531,66 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	6531,66 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Opdivo în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau	Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe	Nu este menționată durata medie a tratamentului. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

translocație ALK.	durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab la fiecare 6 săptămâni.	
-------------------	---	--

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul Opdivo.

Amintim că la data evaluării acestui dosar medicamentul cu DCI Nivolumabum este listat în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de **25.03.2022**, fiind inclus în P3: Programul național de oncologie din cadrul SUBLISTEI 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”. Medicamentul Nivolumabum are alocat simbolul „**”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și este poziționat atât la nr. 110, unde are alocat simbolul aferent terapiilor pentru care s-a încheiat contract cost-volum, cât și la poziția nr. 127.

Protocolul aferent patologiei neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici aprobat pentru DCI Nivolumabum în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din **09.08.2022** este redat în cele ce urmează:

„ I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

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

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

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiență hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

• *Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.*

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

• *Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.*

• *În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.*

• *Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.*

• *Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

• *Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.*

• *Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.*

V. Monitorizarea tratamentului

• *Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.*

• *Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

• *Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).*

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), prurit (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

- Pneumonită mediată imun.

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

- Reacții adverse cutanate mediate imun.

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- Alte reacții adverse mediate imun.

La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

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

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

9 state membre UE rambursează medicamentul cu DCI Nivolumabum pentru indicația „în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocare ALK,, conform informațiilor furnizate de către solicitant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Grecia, Italia, Malta, Spania și Suedia.

4. DCI COMPENSATĂ CU EXTINDERE DE INDICAȚIE PENTRU CARE SOLICITANTUL PREZINTĂ:

AUTORIZAȚIA DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR/FINAL CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a depus autorizația de desfășurare pe teritoriul României a studiului clinic cu nr. EudraCT: 2017-001195-35, protocol CA2019-9LA, având titlul: "A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab plus Ipilimumab in Combinație with Chemotherapy vs Chemotherapy alone as First Line Therapy in Stage IV, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)" precum și raportul final al studiului. Conform autorizației depuse, au fost aprobate de către ANMDMR 3 centre de investigație clinică, respectiv:

- 1) Institutul Oncologic „Prof. Dr. I. Chiricuță”, Cluj Napoca,
- 2) Institutul Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu”, București
- 3) S.C. Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL, Craiova.

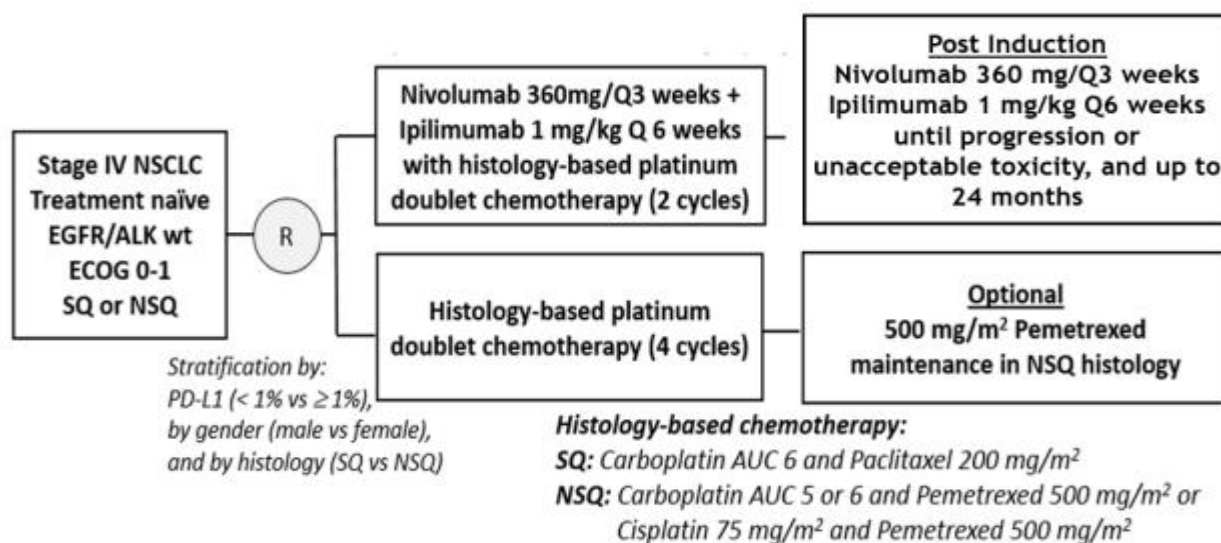
Conform declarațiilor solicitantului, numărul de pacienți înrolați în România a fost 178, iar numărul de pacienți randomizați/tratați a fost 114.

Acest studiu a stat la baza autorizării centralizate a medicamentului Opdivo pentru indicația amintită la punctul 1.9. Conform raportului european de evaluare a medicamentului Opdivo publicat pe site-ul EMA cu nr. de procedură EMEA/H/C/WS1783, 3 studii clinice au fost analizate de către experții europeni pentru a fi aprobată indicația menționată la punctul 1.9. Acestea au fost:

- 1) studiul de fază II CA209568 Part 2 (nivo/ipi/chemo)
- 2) studiul de fază III CA2099LA (nivo/ipi/chemo vs chemo)
- 3) studiul de fază III CA209227 (nivo/ipi, nivo/chemo, chemo, nivo).

Schema studiului cu protocol CA2099LA este redată în cele ce urmează.

Figura nr. 1: Schema studiului cu protocol CA2099LA



Abbreviations: ALK - anaplastic lymphoma kinase, AUC - area under the plasma drug concentration-time curve, ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR - epidermal growth factor receptor, NSQ - non-squamous, PD-L1 - programmed death ligand 1, Q3 - every 3, Q6 - every 6, R - randomization, SQ - squamous

Extras din Assessment report EMA/CHMP/603938/2020

Întrucât raportul de studiu depus de către solicitant este un document confidențial, în cele ce urmează sunt redate aspecte aferente acestui studiu extrase din raportul de evaluare tehnică HAS, publicat la data de 7 octombrie 2021 pe site-ul autorității franceze de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale.

Conform raportului publicat,

- data primului pacient inclus în studiu a fost: 24/08/2017,

- data ultimului pacient inclus a fost: 30/01/2019,
- data extragerii datelor pentru analiza principală a fost: 03/10/2019,
- studiul s-a desfășurat în 103 centre din 19 țări.

Obiectivul principal al studiului

- a fost demonstrarea superiorității terapiei asociate nivolumab + ipilimumab + 2 cicluri de chimioterapie comparativ cu 4 cicluri de chimioterapie în ceea ce privește supraviețuirea globală la pacienții cu diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de supraviețuirea globală care a fost definită ca fiind timpul dintre randomizare și data decesului, indiferent de cauză. Populația analizată pentru evaluarea supraviețuirii globale a fost reprezentată de populația aflată în intenție de tratament.

Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de:

1. supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), definită ca fiind timpul de la randomizare până la data primei progresii a bolii neoplazice sau până la decesul pacientului, indiferent de cauză. Supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) a fost evaluată pe baza criteriilor RECIST 1.1 de către un comitet de evaluare independent care nu avea informații despre tratamentul alocat pacienților din studiu.
2. rata de răspuns obiectiv (ORR), definită ca reprezentând proporția de pacienți care au obținut un răspuns complet sau parțial. Rata de răspuns obiectiv a fost evaluată de către un comitet de evaluare independent conform criteriilor RECIST 1.1.

Alte obiective secundare:

- Timpul până la obținerea unui răspuns terapeutic
- Durata răspunsului terapeutic
- Supraviețuirea fără progresie 2
- Toleranța
- Calitatea vieții evaluată prin EQ-5D-3L și LCCS (scorul simptomelor cancerului pulmonar)

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- pacienți ≥ 18 ani cu diagnostic de cancer pulmonar fără celule mici în stadiu metastatic (stadiul IV)
- stadiu metastatic netratat anterior
- absența mutației EGFR sau a translocației ALK
- ECOG 0 sau 1
- chimioterapie sau radioterapie finalizate în urmă cu cel puțin 6 luni, administrate pentru stadiu precoce sau avansat non-metastatic,
- afecțiune neoplazică măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1
- status PD-L1 analizat.

Principalele criterii de neincluție în studiu au fost:

- metastaze ale sistemului nervos central netratate, meningită carcinomatoasă
- antecedente de boli autoimune

- tratament cu corticosteroizi sistemici sau cu imunosupresoare
- infecția cu HIV, HVB sau HVC
- tratament anterior anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CTLA-4 sau cu orice alt medicament care afectează sistemul imunitar.

Pacienții înrolați au fost alocați în raport 1:1 la unul dintre următoarele brațe de tratament:

1. grupul cu tratament testat

- nivolumab 360 mg iv, la fiecare 3 săptămâni + ipilimumab 1 mg/kg, iv, la fiecare 6 săptămâni + 2 cicluri de chimioterapie, aplicate în funcție de tipul histologic:
 - carcinom epidermoid: carboplatină AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m², la fiecare 3 săptămâni (off-label)
 - carcinom non-epidermoid: carboplatină AUC 5 sau 6 + pemetrexed 500 mg/m² (conform RCP) sau cisplatină 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m², la fiecare 3 săptămâni (off-label).

Conform protocolului de studiu, pacienții au putut continua terapia asociată nivolumab + ipilimumab administrată în aceeași doză, până la progresia sau apariția unei toxicități inacceptabile, timp de maximum 24 de luni.

2. grupul de control:

- 4 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină, administrate în funcție de tipul histologic de carcinom:
 - carcinom epidermoid: carboplatină AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m² cu administrare la 3 săptămâni (off-label)
 - carcinom non-epidermoid: carboplatină AUC 5 sau 6 + pemetrexed 500 mg/m² (conform RCP) sau cisplatină 75 mg/m² + pemetrexed 500 mg/m² la 3 săptămâni (off-label).

Conform protocolului de studiu pacienții din grupul de control, cu diagnostic de cancer non-epidermoid, puteau primi tratament de întreținere cu pemetrexed 500 mg/m² la fiecare 3 săptămâni, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Alegerea între terapia cu carboplatină și terapia cu cisplatină pentru pacienții diagnosticați cu carcinom bronhopulmonar non-epidermoid a fost făcută înainte de randomizare.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

- expresia PD-L1: $\geq 1\%$ versus $< 1\%$,
- tipul histologic: epidermoid: versus non-epidermoid
- sex: bărbat versus femeie.

Rezultate

719 pacienți au fost randomizați în studiu:

- 361 în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
- 358 în grupul cu chimioterapie.

12 pacienți (2%) nu au primit tratamentul de studiu:

- 3 (1%) în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
- 9 (3%) în grupul cu chimioterapie.

Motivele au fost reprezentate de:

- neîndeplinirea criteriilor de includere în studiu (5 pacienți)
- retragerea consimțământului (4 pacienți)
- altele (3 pacienți).

Populația inclusă în analiza profilului de siguranță eferent terapiei administrate a fost compusă din 707 pacienți.

Principalele caracteristici ale pacienților la includerea în studiu

La includerea în studiu,

- mediana vârstei pacienților a fost de 65 de ani,
- 70% dintre pacienți erau bărbați.
- originea geografică majoritară a fost Europa (59% dintre pacienți)
- scorul ECOG a fost 0 pentru 31% dintre pacienți
- scorul ECOG a fost 1 pentru 68% dintre pacienți.

Dpdv histologic,

- 31% dintre pacienți au prezentat carcinom epidermoid.
- 69% dintre pacienți au prezentat carcinom non-epidermoid.

Majoritatea pacienților (86%) au fost fumători sau foști fumători.

Metastaze au avut următoarele localizări:

- os (29%),
- ficat (22%)
- sistem nervos central (17%).

Expresia PD-L1 a fost:

- <1% pentru 37 de pacienți,
- între 1% și 50% pentru 32% dintre pacienți
- ≥ 50% pentru 24% dintre pacienți.

Aceste caracteristici au fost similare între cele două grupuri de tratament.

Tabel nr. 1: Caracteristicile pacienților înrolați în studiu

	Nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (N=361)	Chimioterapie (N=358)	Total (N=719)
Vârsta (ani)			
Mediana (min-max)	65 (35-81)	65 (26-86)	65 (26-86)
Sex, n(%)			
Bărbați	252 (70%)	252 (70%)	504 (70%)
Regiune, n(%)			
Europa	212 (59%)	213 (60%)	425 (59%)
America de Nord	36 (10%)	28 (8%)	64 (9%)
Asia	28 (8%)	30 (8%)	58 (8%)
Restul lumii	85 (24%)	87 (24%)	172 (24%)
ECOG, n(%)			
0	113 (31%)	112 (31%)	225 (31%)
1	247 (68%)	245 (68%)	492 (68%)
Nespecificat	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Histologie, n(%)			
Epidermoid	113 (31%)	111 (31%)	224 (31%)
Non epidermoid	248 (69%)	247 (69%)	495 (69%)
Adenocarcinom	232 (64%)	230 (64%)	462 (64%)
Carcinom cu celule mari	6 (2%)	6 (2%)	12 (2%)
Alte tipuri	10 (3%)	11 (3%)	21 (3%)
Tabagism, n(%)			
Fost fumător sau fumător	315 (87%)	305 (85%)	620 (86%)
Nefumător	46 (13%)	53 (15%)	99 (14%)
Stadiu de boală, n(%)			
Metastatic	330 (91%)	338 (94%)	668 (93%)
Recidivant metastatic	31 (9%)	20 (6%)	51 (7%)
Timp de la diagnosticare, n(%)			
< 1 an	357 (99%)	357 (99%)	357 (99%)
Principalele localizări ale metastazelor, n(%)			
Sistem nervos central	63 (18%)	58 (16%)	121 (17%)
Hepatic	68 (19%)	87 (24%)	155 (22%)
Osos	96 (27%)	110 (31%)	206 (29%)
PD-L1, n(%)			
<1%	135 (37%)	129 (36%)	264 (37%)
≥ 1%	203 (56%)	203 (57%)	406 (57%)
Necuantificabil	21 (6%)	25 (7%)	46 (6%)
Absent	2 (1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Chimioterapia aleasă de investigator, n(%)			
Carboplatină/pemetrexed	168 (47%)	163 (46%)	331 (46%)
Carboplatină/paclitaxel	114 (32%)	110 (31%)	224 (31%)
Cisplatină/pemetrexed	73 (20%)	69 (19%)	142 (20%)
Alte asocieri	6 (2%)	16 (4%)	22 (3%)

Au fost furnizate două analize, care au fost efectuate utilizând baze de date separate, respectiv:

- baza de date din 10.03.2019: pentru efectuarea analizei intermediare a supraviețuirii globale, a supraviețuirii fără progresie și a ratei de răspuns obiectiv
- baza de date din 09.03.2020: pentru efectuarea unei analize exploratorii de monitorizare.

Analiza intermediară (03.10.2019)

În timpul primei analize intermediare, mediana perioadei de monitorizare a pacienților a fost de:

- 10,4 luni în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
- 9,1 luni în grupul cu chimioterapie.

351 de decese (49%) au fost înregistrate în timpul perioadei de monitorizare:

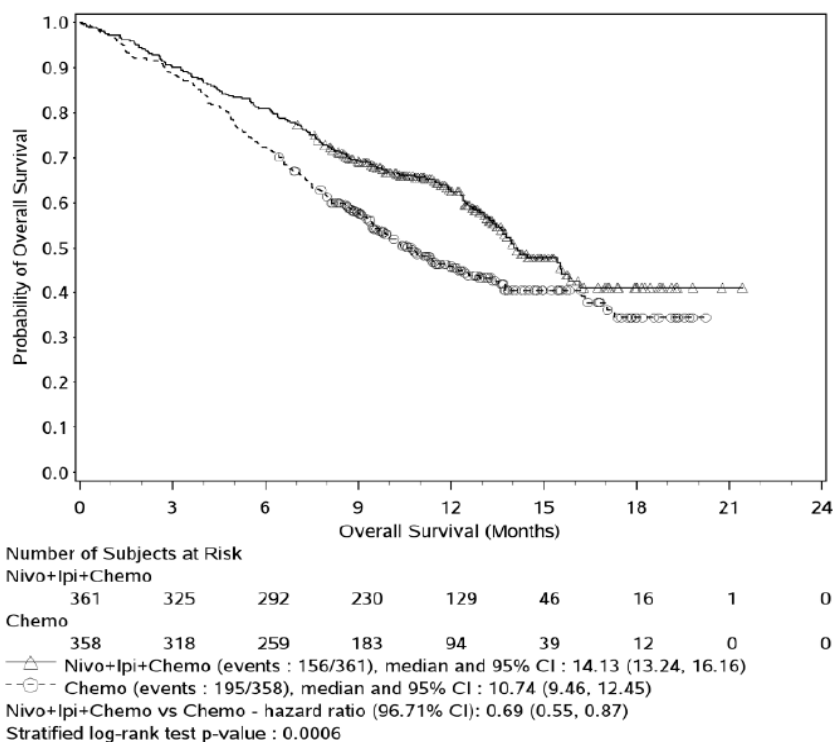
- 156 (43%) în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
- 195 (55%) în grupul cu chimioterapie.

Mediana supraviețuirii globale a fost de 14,1 luni [IC 95%: 13,2-16,2] în grupul tratat cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie față de 10,7 luni [IC 95%: 9,5-12,5] în grupul tratat cu chimioterapie, rezultând o estimare a câștigului absolut de 3,4 luni, HR stratificat= 0,69 [95% CI: 0,56-0,86], $p=0,0006$ (inferior pragului predefinit).

Întrucât analiza efectuată a evidențiat un rezultat semnificativ statistic, aceasta a fost considerată drept analiză principală a studiului.

În figura următoare este prezentată supraviețuirea globală obținută la data de 03/10/2019, utilizând metoda Kaplan-Meier.

Figura nr. 2: Supraviețuirea globală din studiul cu protocol CA2019-9LA



Analizele de sensibilitate efectuate au arătat rezultate similare cu cele obținute

Analiza actualizată (09.03.2020)

În timpul acestei analize exploratorii, după o perioadă mediană de monitorizare de 14,2 luni în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și de 10,9 luni în grupul tratat cu chimioterapie, au fost înregistrate:

- 190 de decese (53%) în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
- 242 (68%) în grupul de chimioterapie.

Această analiză a evidențiat o perioadă mediană a supraviețuirii globale de:

- 15,6 luni [IC 95%: 13,9-20,0] în grupul cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
- 10,9 luni [IC 95%: 9,5-12,6] în grupul cu chimioterapie.

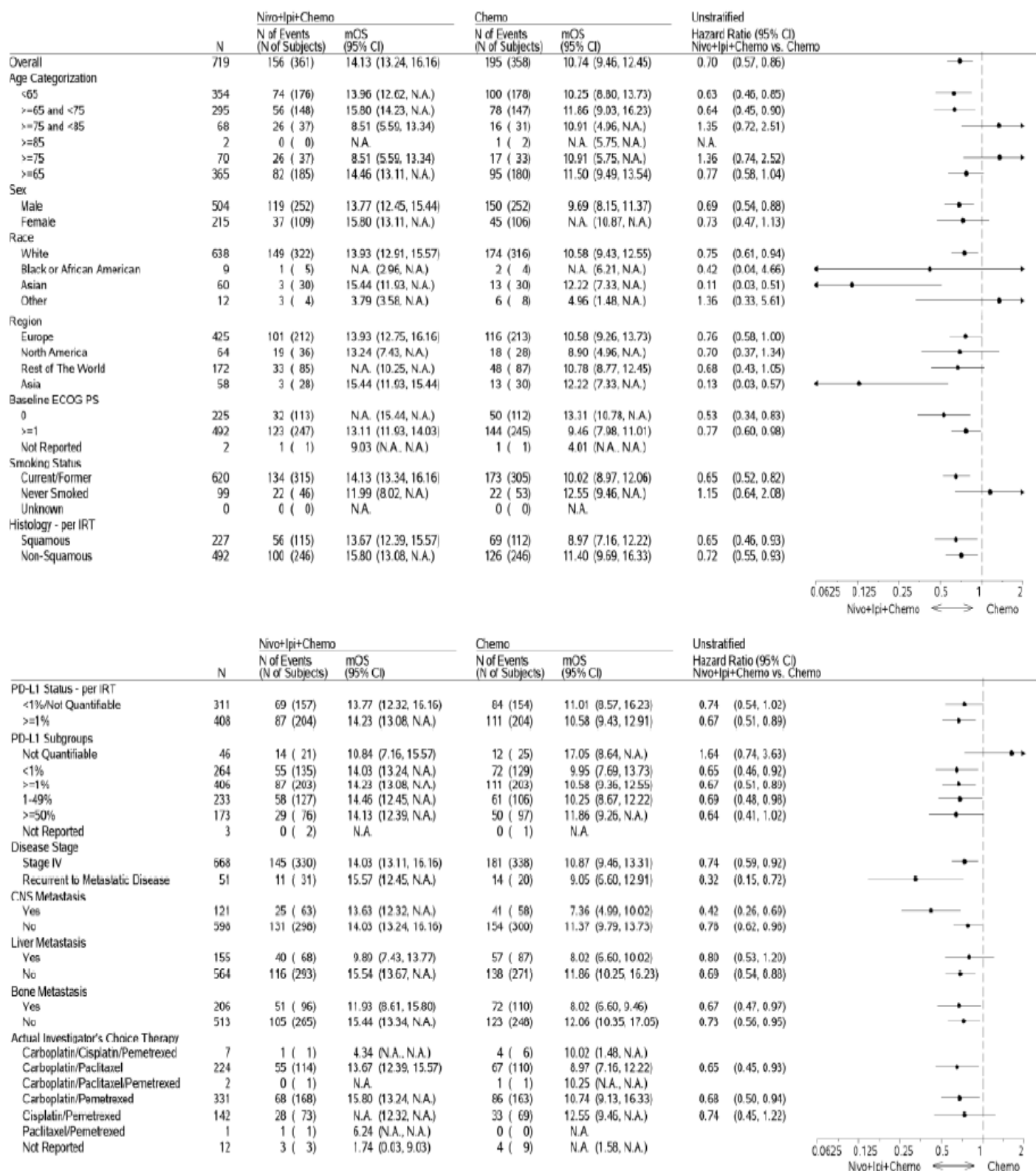
Rata de supraviețuire la 12 luni a fost de 63% în grupul cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și de 47% în grupul tratat cu chimioterapie.

Tabel nr. 2: Rezultate privind timpul până la obținerea răspunsului terapeutic și ale duratei răspunsului la tratament

	Nivolumab + ipilimumab + chimioterapie (N=136)	Chimioterapie (N=90)
Perioada de timp până la răspuns, luni Mediană (min-max)	2,5 (1,1-10,6)	1,6 (1,4-8,3)
Durata răspunsului, luni Mediană [95% CI]	10,0 [8,2-13,1]	5,1 [4,3-7,0]

Rezultatele analizelor pe subgrupuri de pacienți, cu caracter exploratoriu, sunt prezentate în cele ce urmează.

Figura 3: Rezultatele exploratorii din 03.10.2019 privind supraviețuirea globală, pe subgrupuri de pacienți

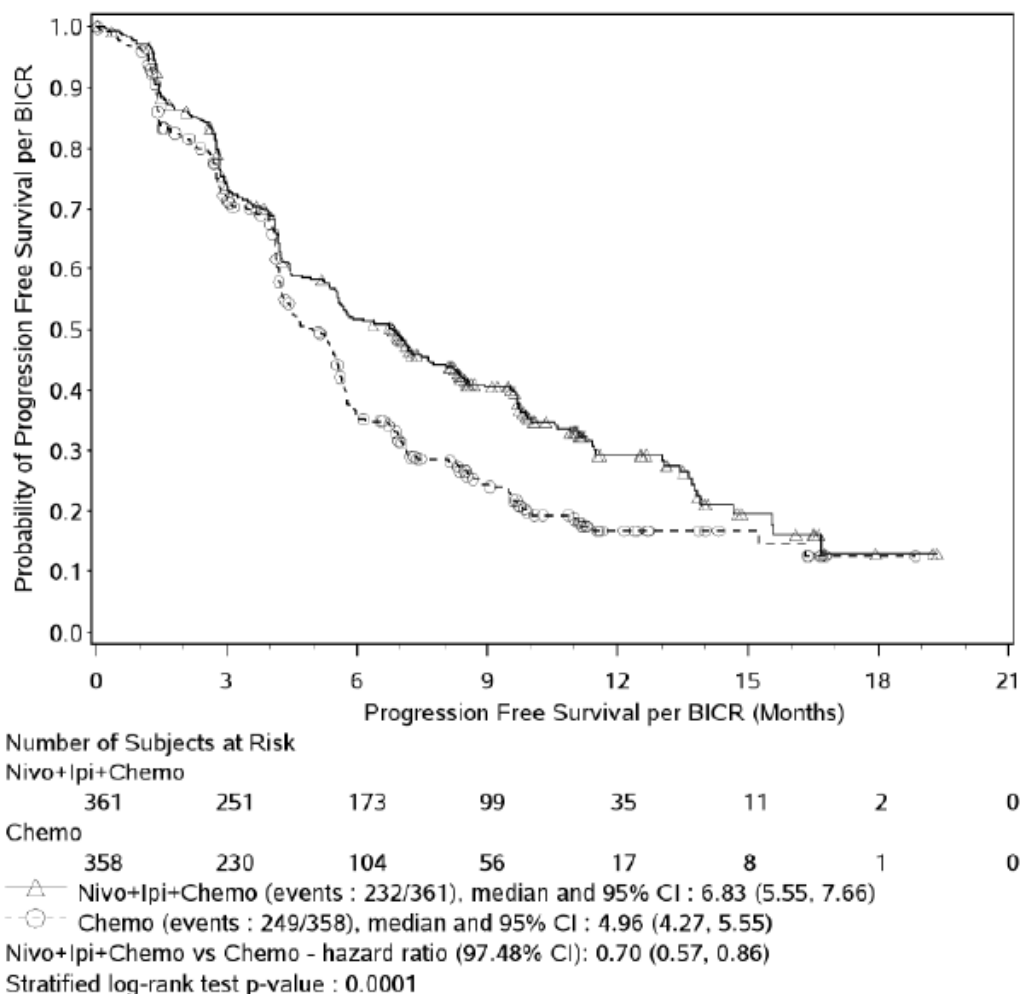


În conformitate cu procedura de ierarhizare, deoarece criteriul principal de evaluare reprezentat de supraviețuirea globală a fost semnificativ statistic, a fost testată supraviețuirea fără progresie, utilizând pragul definit prin metoda Lan și DeMets.

Rezultatele analizei principale (03.10.2019), obținute în urma evaluării de către Comitetul de evaluare independent au evidențiat:

- 481 de evenimente adverse (67%) înregistrate în timpul monitorizării terapiei de studiu, dintre care:
 1. 232 (64%) în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
 2. 249 (70%) în grupul cu chimioterapie.
- mediana supraviețuirii fără progresie a bolii a fost de 6,8 luni [IC 95%: 5,6-7,7] în grupul tratat cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie comparativ cu 5,0 luni [IC 95%: 4,3-5,6] în grupul tratat cu chimioterapie, rezultând o estimare a câștigului absolut de 1,8 luni în favoarea terapiei asociate cu nivolumab, HR stratificat= 0,70 [95% CI: 0,58-0,84], p=0,0001 (sub pragul predefinit).

Figura 4. Supraviețuirea fără progresie a bolii, începând cu 03.10.2019, conform metodei Kaplan-Meier



Conform analizei actualizate (09.03.2020):

- 249 de evenimente (69%) au fost raportate în grupul tratat cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și 265 (74%) în grupul tratat cu chimioterapie.
- mediana supraviețuirii fără progresie a bolii a fost de 6,7 luni [IC 95%: 5,6-7,8] în grupul tratat cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și de 5,0 luni [95% CI: 4,3-5,6] în grupul tratat cu chimioterapie.

Rata de răspuns obiectiv, conform analizei principale din data de 03.10.2019, precum și analizei actualizate din data de 09.03.2020 a fost de:

- 38% [95% CI: 33-43] în grupul tratat cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie
- 25% [95% CI: 21-30] în grupul de chimioterapie, $p=0,0003$ (mai mic decât prag predefinit).

Preponderent a fost raportat răspunsul parțial la tratament, acesta fiind de 36% în grupul cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și de 24% în grupul tratat cu chimioterapie.

Diferența dintre cele două rate de răspuns obiectiv a fost de 12% [95% CI: 5-20].

Alte tratamente pentru cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici
primite în timpul perioadei de monitorizare
(după progresia și întreruperea tratamentului de studiu)

Începând cu 09.03.2020, au fost inițiate tratamente sistemice și/sau radioterapie pentru pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, respectiv la 129 pacienți (36%) din grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie, și la 162 de pacienți (45%) din grupul cu chimioterapie.

Principalele tratamente sistemice primite au fost:

- imunoterapie (anti PD-1, anti PD-L1 sau altele): 5% în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie, comparativ cu 30% în grupul tratat cu chimioterapie
- chimioterapie: 29% versus 22%
- terapie țintită: 5% în fiecare grup de pacienți.

Impactul asupra calității vieții nu a fost stabilit în urma rezultatelor obținute.

Profilul de siguranță aferent terapiilor administrate

Datele de siguranță au fost raportate în timpul analizei de monitorizare din 03.09.2020 (mediana duratei de expunere la tratament a fost de 6,1 luni în grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și de 2,4 luni în grupul chimioterapie). Datele provenite de la 707 pacienți au fost analizate.

Proporția evenimentelor adverse grave (EA) a fost de 60% în grupul cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și de 43% în grupul cu chimioterapie.

47% dintre evenimentele adverse de grad 3-4 au fost raportate în grupul tratat cu nivolumab + ipilimumab + chimioterapie, iar 32% dintre evenimentele adverse de grad 3-4 au fost raportate în grupul tratat cu chimioterapie.

28% dintre pacienții din grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie și 18% dintre pacienții din grupul cu chimioterapie au întrerupt tratamentul de studiu datorită evenimentelor adverse.

Evenimentele adverse de origine imunologică au fost considerate a fi riscuri semnificative identificate la pacenții tratați cu OPDIVO (nivolumab) și YERVOY (ipilimumab). Cele mai frecvente astfel de evenimente adverse au fost: erupție cutanată (16%), hipotiroidie (16%), hipertiroidie (8%), pneumonie (5%), hepatită (5%) și diaree/colită (5%).

7 pacienți (2%) din grupul nivolumab + ipilimumab + chimioterapie au fost diagnosticați cu pancreatită și 2 pacienți (1%) au fost diagnosticați cu encefalită.

Având în vedere rezultatele obținute în studiul cu protocol CA2019-9LA, concluzia Comisiei pentru Transparență a fost că beneficiul terapeutic adus de tehnologia Opdivo este moderat, iar beneficiul adițional aferent tehnologiei Opdivo raportat la chimioterapie a fost considerat minor.

Concluziile experților din Marea Britanie și Germania amintite în rapoartele de evaluare a tehnologiei Opdivo pentru indicația precizată la punctul 1.9 publicate pe site-urile autorităților de reglementare în domeniul evaluărilor tehnologiilor medicale
– prezentare cu titlu informativ –

Pe site-ul **National Institute for Health and Care Excellence -NICE** a fost publicat la data de 8 septembrie 2021 raportul de evaluare a tehnologiei Opdivo pentru indicația amintită la punctul 1.9.

Experții britanici au evaluat rezultatele studiilor clinice CA2099LA și CA209227 și au concluzionat următoarele:

- studiul CA2099LA nu a inclus toate terapiile relevante utilizate în practica clinică din Regatul Unit,
- terapia asociată cu nivolumab a îmbunătățit supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie comparativ cu chimioterapia standard;
- terapia asociată cu nivolumab a fost mai puțin bine tolerată decât alte asocieri terapeutice de chimioimunoterapie;
- terapia asociată cu nivolumab aplicată la oricare subgrup de pacienți acoperit de indicația pentru Opdivo aprobată centralizat nu s-a dovedit a fi rentabilă.

Prin urmare, nu a fost acordat aviz favorabil rambursării tehnologiei Opdivo pentru categoria de pacienți inclusă în indicația amintită la punctul 1.9.

Pe site-ul **Scottish Medicines Compendium - SMC** a fost publicat la data de 17 ianuarie 2022 raportul de evaluare a tehnologiei Opdivo pentru indicația menționată la punctul 1.9.

Experții scoțieni au evaluat rezultatele studiului clinic CA2099LA și au concluzionat că analiza economică prezentată de către solicitant nu este suficient de robustă pentru a justifica rambursarea acestei terapii.

Pe site-ul **Gemeinsamer Bundesausschuss - G-ba** a fost publicată la data de 3 iunie 2021 rezoluția favorabilă privind rambursarea tehnologiei Opdivo pentru indicația precizată la punctul 1.9.

5. COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus 2 opțiuni terapeutice drept comparatori pentru tehnologia Opdivo:

1. medicamentul Keytruda cu DCI Pembrolizumabum
2. medicamentul Tecentriq cu DCI Atezolizumab.

În acest context, precizăm următoarele aspecte:

1. medicamentele cu DCI Pembrolizumabum și DCI Atezolizumab sunt incluse în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, fiind incluse în P3: Programul național de oncologie din cadrul SUBLISTEI 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,,.
2. medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este rambursat în baza contractelor cost-volum, având alocat simbolul „Ω,, precum și simbolul „**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.
3. medicamentul cu DCI Atezolizumab este poziționat la nr. 136 având alocat simbolul „**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, cât și la nr. 147, având alocat simbolul „Ω,, specific terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate, precum și simbolul „**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.
4. protocoalele terapeutice aferente DCI Pembrolizumabum și Atezolizumabum cu indicația carcinom pulmonar cu celule care nu sunt mici, aprobate prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 09.08.2022 sunt următoarele:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

1. CANCERUL PULMONAR

1. Indicații

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
2. În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platina, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- în monoterapie: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată

- În asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platina (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non epidermoid metastatic, în absenta mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.

- Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 $\geq 50\%$, sunt eligibili, în egala măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsește date de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității).

- Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia

- În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0 - 2
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții
- sarcină și alăptare
- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

- În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2 , infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonie care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza:

- Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.
- Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nabpaclitaxel + carboplatin) sunt cele standard (ca doze și ritm de administrare)

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrată (sistemic) corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Grupe speciale de pacienți:

- Insuficiență renală

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

- Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8 - 12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- Considerații generale

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată, dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1 iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun cu toxicitate de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită. Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

- **Hepatită mediată imun**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi: doză inițială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1 - 2 mg/kg/zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) metilprednisolon sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor, iar în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

- **Nefrită mediată imun**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg/zi metilprednisolon sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) iar în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

- **Endocrinopatii mediate imun**

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi iar în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. În cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituție corespunzător. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obținerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 , administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi

luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituție hormonală corespunzător.

- **Alte reacții adverse mediate imun**

Următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- **Reacții asociate administrării intravenoase**

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acestora și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice, ca premedicație. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absenta beneficiului clinic.** Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- **Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3) cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.**

- **Decizia medicului sau a pacientului**

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală,,.

Iar protocolul pentru DCI Atezolizumab este următorul:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

(....)

2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)



A. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Status de performanță ECOG 0-2
 - Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
 - Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
 - Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Boală autoimună în antecedente; pneumonie în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă și pacienți cu funcție hematologică și a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemică medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
 - Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susțină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifică pentru mutațiile prezente EGFR - în funcție de decizia medicului curant;
 - Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

Doza:



Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

Durata tratamentului:

- până la pierderea beneficiului clinic
- până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

Modificarea dozei:

- Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticosteroizi.
- Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistica - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, în funcție de decizia medicului curant și de posibilitățile locale
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora

- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică nu obligă la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului până la dispariția beneficiului clinic

- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.

- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

B. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicată numai după eșecul terapiei țintite corespunzătoare

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, fără celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic și imagistic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala "ALK pozitivă"), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

Contraindicații relative*):

*) Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

*) În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.

III. Tratament:

Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:

Pe parcursul fazei de inducție, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **urmată de administrarea de bevacizumab, paclitaxel și apoi de carboplatină**. Ciclurile de tratament în faza de inducție se repetă la interval de **trei săptămâni** și se administrează **patru sau șase cicluri**.

Faza de inducție este urmată de faza de întreținere (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** urmat de administrarea de **bevacizumab**, ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histologică a diagnosticului;
- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - în funcție de decizia medicului curant;
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) și/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice/funcționale și/sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologică inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologică a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologică a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant și este recomandat dacă nu exista progresie clinică (simptomatică).

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie **amânată** și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor

concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant și acceptata (consimțită în scris) de către pacient

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea atezolizumab la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

Statusul de performanță: Pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC

IV. Monitorizarea tratamentului

- Evaluare imagistică - regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

V. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- În cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă nu există o deteriorare simptomatică semnificativă.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (gradul 4 toxicitate). Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab în ciuda reapariției unui efect secundar grad 3/apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant și cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

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

5. conform legislației aflate în vigoare :

- „**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 aceleiași segment populațional sau aceleiași 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;
- în situația în care comparatorul pentru un medicament... evaluat pe tabelul nr. 4 din anexa nr. 1 la ordin, este un medicament corespunzător unei DCI compensate în baza unui contract cost-volum/cost-volum-rezultat, se emite decizie de includere condiționată în Listă chiar dacă punctajul obținut în urma evaluării ar permite includerea necondiționată în Listă,,.

Având în vedere indicațiile terapeutice ale celor 2 DCI propuse drept comparator de către solicitant, DETM consideră că cele 2 opțiuni terapeutice nu reprezintă comparatori pentru tehnologia Opdivo.

Prin urmare, impactul bugetar al tehnologiei Opdivo nu poate fi estimat.

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. DCI compensată în 9 state membre ale UE	20
2. DCI pentru care solicitantul prezintă autorizația de studiu clinic și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	45
3. Costurile terapiei: Impactul bugetar al tehnologiei cu DCI Nivolumabum nu poate fi estimat.	0
TOTAL	65 de puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI Nivolumabum având indicația „**în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translație ALK**”, întrupește punctajul de includere condiționată în Listă 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomadăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum având indicația „în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocăție ALK,,.

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

