



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

NIVOLUMABUM

INDICAȚIA:

**MONOTERAPIE PENTRU TRATAMENTUL CARCINOMULUI RENAL DUPĂ TERAPIE
ANTERIOARĂ, LA ADULȚI**

Data depunerii dosarului 21.11.2016

Număr dosar 34076

PUNCTAJ: 65



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: 05.04.2016

1.5. Detinatorul de APP: BRISTOL-MYERS SQUIBB Pharma EEIG - Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
Concentrații	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajelor	cutie x 1 flacon din sticlă de tip I x 4 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă (40 mg nivolumab) cutie x 1 flacon din sticlă de tip I x 10 mL concentrat pentru soluție perfuzabilă (100 mg nivolumab)

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	40 mg – 2817.00 lei 100 mg – 6936.22 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	40 mg – 2817.00 lei 100 mg – 6936.22 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Opdivo 10mg/ml [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
OPDIVO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal după terapie anterioară, la adulți.	3mg/kg nivolumab i.v. 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

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, în lipsa datelor disponibile.

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

Insuficiență renală (conform rezultatelor de farmacocinetică populațională)

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată,
- datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate și nu au permis formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică (conform rezultatelor de farmacocinetică populațională)

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară,
- datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. OPDIVO trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 \times$ până la $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a AST).



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu Nivolumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză în indicația „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu neoplasm renal în stadiu avansat, după un tratament anterior” [2].

Necesitatea introducerii Nivolumabului în practica medicală actuală din Franța

Incidența cancerului renal a fost estimată în anul 2012 la 11 573 de cazuri (7781 la bărbați cu o incidență de 14,5% și 3792 la femei cu o incidență de 5,8%) acest tip de neoplasm malign fiind diagnosticat la 3,9% dintre bărbați, respectiv 2.4% dintre femei. Vârsta medie pentru diagnosticare este 65 ani. Cea mai frecventă formă, identificată în 85% dintre cazuri, este cancerul renal cu celule clare; forma „papilară” apare în aproximativ 15% dintre cazuri.

În terapiile specifice, mediana supraviețuirii în cancerul renal metastatic a fost estimată la 40 de luni. Obiectivul urmărit în tratamentul cancerului renal avansat și/sau metastatic urmărește ameliorarea supraviețuirii globale și a calității vieții pacienților.

În funcție de factorii de prognostic definiți conform sistemului Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC- status de performanță Karnofsky, valori ale lactatdehidrogenazei, hemoglobinei, calciului seric corectat și intervalul de la diagnostic până la stabilirea tratamentului) pacienții pot fi încadrați în 3 categorii de risc: scăzut (nu există nici unul dintre factorii de risc, supraviețuirea mediană aproximativ 30 de luni), intermediar (unul sau doi factori de risc, supraviețuirea mediană 14 luni), crescut (trei sau mai mulți factori de risc, supraviețuirea mediană 6 luni).

La pacienții cu neoplasm metastazat, rata de supraviețuire pe 5 ani a fost estimată la 41% în cazul unui prognostic favorabil, 18% pentru un prognostic intermediar și 8% în situația unui prognostic nefavorabil. De aceea s-a considerat că este nevoie de tratamente eficiente în această patologie.

Compania solicitantă a depus următoarele studii spre evaluare:

- 2 studii de fază I pe voluntari sănătoși, desfășurate în vederea evaluării proprietăților farmacocinetice, farmacodinamice (CA209003, CA209009) și stabilirii posologiei; în studiul CA209009 au fost incluși și pacienți diagnosticați cu tumori maligne; datele obținute nu au putut fi utilizate în evaluarea nivolumabului datorită eterogenității pacienților;
- un studiu de fază II pentru verificarea eficacității și a siguranței în vederea stabilirii dozei finale (CA209010); în trialul clinic au fost comparate 3 doze pentru nivolumab (0,3 mg/kg, 2 mg/kg și 10mg/kg); aceste doze nu au fost aprobate în vederea punerii pe piață;
- un studiu clinic pivot de fază III, comparativ (CA209025), care a fost analizat în raport.

Evaluarea eficacității și toleranței medicamentului nivolumabum au fost realizate prin compararea cu everolimus. Medicamentele s-au administrat în neoplasm renal cu celule clare, avansat sau metastatic, pacienților adulți care au urmat anterior cel puțin un tratament angiogenetic.

Studiul clinic CA209025 a prezentat un design deschis și a inclus pacienți diagnosticați cu carcinom renal cu celule clare, avansat sau metastatic, pretratați (1-2 tratamente angiogenice și nu mai mult de 3



terapii sistemice) cu scor KPS $\geq 70\%$. Randomizarea s-a realizat în raport 1:1 grupurile fiind stabilite cu ajutorul Sistemului Interactiv de Voce Răspuns (Interactive Voice Response System -IVRS), astfel:

- 410 pacienți au fost tratați cu Nivolumab 3mg/kg i.v. la 2 săptămâni,
- 411 pacienți au primit everolimus 10 mg/zi p.o.

Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Data de începere a studiului a fost 9.10.2012 iar colectarea datelor pentru analiza principală s-a realizat din data de 18.06.2015.

Obiectivul principal urmărit a fost compararea supraviețuirii globale (definită ca perioada cuprinsă între data randomizării și decesul pacientului care a survenit indiferent de cauze) după administrarea de nivolumab respectiv everolimus, ulterior unui tratament anti-angiogenic anterior.

Secundar s-au urmărit:

- **rata de răspuns obiectiv (RRO)**- procentul de pacienți care au obținut un răspuns complet sau parțial pe parcursul tratamentului,
- **supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)** – perioada cuprinsă între randomizare și data la care a fost înregistrată progresia bolii sau decesul pacientului indiferent de cauze,
- **durata răspunsului obiectiv** -măsurată din momentul înregistrării unui răspuns complet sau parțial până la progresia bolii sau decesul pacientului, indiferent de cauze; **întârzierea răspunsului (TTR)** - perioada de timp cuprinsă între randomizare și momentul obținerii unui răspuns complet sau parțial,
- **valoarea predictivă a expresiei proteinei PD-L1** în ceea ce privește supraviețuirea globală, RRO, SFP,
- **toleranța** nivolumabului comparativ cu everolimus,
- **progresia simptomelor** (reducerea cu 2 puncte comparativ cu valoarea inițială) măsurată prin sub-scorul FKSI-DRS evaluat pe scala FKSI-15,
- **toleranța** determinată prin frecvența evenimentelor adverse, evenimentelor adverse grave, întreruperi ale tratamentului datorate unui eveniment advers, deces sau anomalii biologice.

Răspunsul la tratament a fost evaluat imagistic, conform criteriilor RECIST 1.1.

Tabelul nr. I – Criteriile RECIST 1.1.

Tipul răspunsului	Evaluarea leziunilor
Răspuns complet	Dispariția tuturor leziunilor-țintă leziuni care nu se află la nivel ganglionar. Axa minoră a tuturor ganglionilor limfatici patologici definită prin leziuni țintă trebuie să fie <10 mm
Răspuns parțial	Reducerea cu cel puțin 30% a SOD (suma diametrelor) tuturor leziunilor raportat la dimensiunile inițiale
Progresia bolii	Creșterea cu cel puțin 20% și cel puțin 5 mm ² în valoare absolută a SOD pentru toate leziunile țintă măsurabile, comparativ cu valoarea SOD determinată la sau după inițierea tratamentului
Stabilizarea bolii	Lipsa unei scăderi sau creșteri a valorii SOD care să fie suficientă pentru evaluarea răspunsului sau a progresiei
Necunoscut	Lipsa unei progresii documentate și neevaluarea uneia sau mai multor leziuni sau evaluarea prin alte metode

Obiectiv exploratoriu – evaluarea calității vieții măsurată pe scala vizual-analogică EQ-5D.

Principalele criterii de includere a pacienților în studiul clinic CA209025:

- vârsta ≥ 18 ani,
- cancer renal avansat sau metastatic confirmat histologic,



- boală măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1,
- 1-2 tratamente anterioare anti-angiogenetice (care au inclus nefiind limitate la următoarele medicamente: sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, tivozanib și bevacizumab) pentru neoplasmul renal avansat sau metastatic; tratamente anterioare cu citokine (IL-2 sau IFN α) și vaccinuri,
- progresia bolii în timpul ultimului tratament sistemic (cel mult 3 terapii) sau în ultimele 6 luni, pentru cancerul renal avansat sau metastatic,
- scor Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$,
- biopsia țesutului tumoral,
- creatinemie $\leq 1,5 \times$ VNS (valoarea normală superioară) sau clearance-ul creatininei ≥ 40 ml/min (determinat folosind formula Cockcroft-Gault).

Principalele criterii de neincluere:

- ✓ prezența sau antecedente de metastaze la nivelul SNC,
- ✓ tratament anterior cu un inhibitor de proteinkinază mTOR (*mamalian target of rapamycin*): everolimus, temsirolimus, sirolimus și ridaforolimus,
- ✓ boală auto-imună evolutivă, confirmată sau suspectată,
- ✓ afecțiuni care necesită un tratament sistemic cu corticoizi în doze > 10 mg/j, prednison sau alt imunosupresor în ultimele 14 zile,
- ✓ insuficiență suprarenală necontrolată,
- ✓ hepatită cronică,
- ✓ antecedente de cancer în ultimii 3 ani cu excepția neoplasmelor tratate local (cancer de piele, prostată, de col uterin, mamar sau al vezicii urinare),
- ✓ antecedente de HIV sau SIDA,
- ✓ infecție gravă sau cronică cu VHB sau VHC,
- ✓ tratament cu anticorpi anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD 137 sau anti-CTLA-4,
- ✓ intervenție chirurgicală majoră (nefrectomie) sau minoră în ultimele 28 sau 14 zile,
- ✓ tratament antineoplazic în ultimele 14 zile (28 zile pentru bevacizumab),
- ✓ efecte adverse de grad > 1 , determinate de terapia antineoplazică administrată anterior, altele decât alopecia,
- ✓ administrare de inhibitori moderați ai CYP3A4 sau ai prostaglandinei PgP sau inhibitor/inductor puternic al CYP3A4,
- ✓ sindrom de malabsorbție, afecțiuni gastro-intestinale, chirurgie gastro-intestinală care poate afecta absorbția medicamentului everolimus,
- ✓ antecedente de reacții severe de hipersensibilitate la anticorpi monoclonali.

Studiul clinic s-a desfășurat în 146 de centre din 24 de țări: Germania, Argentina, Australia, Austria, Belgia, Brazilia, Canada, Danemarca, Spania, S.U.A., Finlanda, Franța, Grecia, Irlanda, Israel, Italia, Japonia, Norvegia, Polonia, Republica Cehă, România, Marea Britanie, Rusia, Suedia.

Grupurile de tratament:

- nivolumab 3 mg/kg administrat în perfuzie i.v. la fiecare 2 săptămâni,
- everolimus 10 mg administrat p.o. zilnic.



Nu au fost permise modificări ale dozelor în grupul nivolumab. În brațul everolimus a fost permisă reducerea dozei cu 5 mg în caz de pneumonie de grad 2 sau 3, infecții sau stomatite de grad 3 determinate de administrarea medicamentului everolimus.

În situații speciale a fost autorizată amânarea tratamentului în ambele grupe.

Pacienții au putut să continue tratamentul dacă s-a înregistrat progresia bolii iar beneficiul clinic (evaluat de investigator) respectiv toleranța la tratament, au fost respectate.

Rezultate

În studiul clinic de fază III, randomizat, cu design deschis eficacitatea și toleranța medicamentului nivolumab au fost comparate cu ale medicamentului everolimus, în indicația: tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu neoplasm renal cu celule clare, avansat sau metastatic, după cel puțin un tratament antiangiogenic administrat anterior.

821 pacienți au fost randomizați 410 în grupul nivolumab și 411 în grupul everolimus. Mediana vârstei a fost 62 de ani (de la 18 la 88 ani), dintre aceștia 40% $\geq$ 65 ani și 9% $\geq$ 75 ani. Aproximativ jumătate dintre pacienți aveau un scor prognostic MSKCC intermediar și 36%, un scor favorabil. 76,6% dintre pacienți au primit un tratament anterior (59,4% cu sunitinib și 30,5% cu pazopanib). Mediana perioadei de timp cuprinse între diagnosticul inițial și randomizare a fost 2,6 ani pentru fiecare grup.

Analiza intermediară realizată după observarea a 398 de evenimente (70% din numărul celor planificate în analiza finală) a indicat că mediana supraviețuirii globale (obiectiv principal) a fost de 25 luni în brațul nivolumab versus 19,6 luni în brațul everolimus, ceea ce a demonstrat un câștig absolut de 5,4 luni în favoarea nivolumabului (HR=0,73, IC_{98,52%} [0,57;0,93], p=0.0018). Valoarea este probabil supraestimată datorită întreruperii premature a studiului.

Analizele propuse în protocol au fost realizate pentru 756 pacienți (92,1%) care prezentau expresia PD-L1 cuantificabilă la includere. Rezultatele au demonstrat că supraviețuirea globală după administrarea nivolumabului nu a fost influențată de interacțiunea cu liganzii PD-L1.

Rata de răspuns obiectiv s-a dovedit superioară după administrarea de nivolumab comparativ cu everolimus: 25,1% versus 5,4% IC_{95%} [15,1;24,6], rata de probabilitate OR=5,98, IC_{95%} [3,68;9,72], p<0,0001.

Nu s-au înregistrat diferențe între nivolumab și everolimus în ceea ce privește:

- întârzierea răspunsului (3,5 luni versus 3,7 luni),
- durata răspunsului (12 luni în fiecare grup),
- supraviețuirea fără progresia bolii (4,6 luni versus 4,4 luni, HR=0,88, CI_{95%} [0.75;1.03], p=0,1135).

Analiza calității vieții măsurate prin scorul FKS-DRS a indicat că 41,2% dintre pacienții aflați în grupul nivolumab și 54,2% dintre cei înrolați în grupul everolimus au raportat progresia simptomatologiei. Datorită design-ului de tip deschis al studiului clinic nu s-a putut trage nicio concluzie cu privire la acest aspect.

Întreruperea tratamentului cauzată de evenimentele adverse a fost înregistrată la 17,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat nivolumab (7,6% din cauza tratamentului) comparativ cu 20,7% dintre pacienții tratați cu everolimus (13,1% din cauza tratamentului). Frecvența evenimentelor adverse de grad 3-4 a fost similară în cele două brațe ale studiului clinic (53,2% versus 56,4%). Anemia a fost singura reacție adversă de grad 3-4 care a prezentat o frecvență $\geq$ 5% (5,9% în grupul nivolumab și 13,1% în grupul everolimus).



Tabelul nr. II – Caracteristici ale pacienților randomizați

	Nivolumab	Everolimus	Total
N randomizați	410	411	821
Vârsta (ani)			
Mediana			
< 65 ani, n (%)	60,6 (10,9)	61,9 (10,4)	61,3 (10,7)
≥ 65 ani- < 75 ani, n (%)	257 (62,7)	240 (58,4)	497 (60,5)
≥ 75 ani, n (%)	119 (29,0)	131 (31,9)	250 (30,5)
	34 (8,3)	40 (9,7)	74 (9,0)
Sex, n (%)			
Bărbați	315 (76,8)	304 (74,0)	619 (75,4)
Femei	95 (23,2)	107 (26,0)	202 (24,6)
Origine etnică, n (%)			
Caucasiană	353 (86,1)	367 (89,3)	720 (87,7)
Africană/Afro-Americană	1 (0,2)	4 (1,0)	5 (0,6)
Asiatică	42 (10,2)	32 (7,8)	74 (9,0)
Altele	14 (3,4)	8 (1,9)	22 (2,7)
Regiune, n (%)			
SUA/Canada	174 (42,4)	172 (41,8)	346 (42,1)
Europa	140 (34,1)	141 (34,8)	281 (34,2)
Restul lumii	96 (23,4)	98 (23,8)	194 (23,6)
Durata bolii (ani)			
Mediana (Min-Max)	2,6 (0,1-32,7)	2,6 (0,2-31,0)	2,6 (0,1-32,7)
Fumători, n (%)			
DA	240 (58,5)	207 (50,4)	447 (54,4)
NU	161 (39,3)	194 (47,2)	355 (43,2)
Necunoscut	9 (2,2)	10 (2,4)	19 (2,3)
Indice KFS, n (%)			
100%	126 (30,7)	134 (32,6)	260 (31,7)
90%	150 (36,6)	130 (31,6)	280 (34,1)
80%	110 (26,8)	116 (28,2)	226 (27,5)
70%	22 (5,4)	30 (7,3)	52 (6,3) ^a
<70%	2 (0,5)	1 (0,2)	3 (0,4)
Clasificarea prognosticului MSKCC, n (%)			
Favorabil	145 (35,4)	148 (36,0)	293 (35,7)
Intermediar	201 (49,0)	203 (49,4)	404 (49,2)
Nefavorabil	64 (15,6)	60 (14,6)	124 (15,1)
Grupe de risc Heng, n (%)			
Favorabil	55 (13,4)	70 (17,0)	125 (15,2)
Intermediar	242 (59,0)	241 (58,6)	483 (58,8)
Nefavorabil	96 (23,4)	83 (20,2)	179 (21,8)
Nu a fost raportat	17 (4,1)	17 (4,1)	34 (4,1)
Localizarea leziunilor (altele decât leziunea principală) și cele mai frecvente metastaze (>10%), n			
Plămân	278 (67,8)	273 (66,4)	551 (67,1)
Nodul limfatic	197 (48,0)	205 (49,9)	402 (49,0)



Ficat	100 (24,4)	87 (21,2)	187 (22,8)
Rinichi	81 (19,8)	89 (21,7)	170 (20,7)
Os	76 (18,5)	70 (17,0)	146 (17,8)
Glanda suprarenală	59 (14,4)	51 (12,4)	110 (13,4)
Piele și țesut moale	43 (10,5)	60 (14,6)	103 (12,5)
Nr. situsurilor metastatice, n (%)			
1	68 (16,6)	71 (17,3)	139 (16,9)
2	126 (30,7)	119 (29,0)	245 (29,8)
3	116 (28,3)	105 (25,5)	221 (26,9)
4	65 (15,9)	77 (18,7)	142 (17,3)
≥ 5	34 (8,3)	37 (9,0)	71 (8,6)
Status PD-L1, n (%)			
Expresie cuantificabilă	370 (90,2)	386 (93,9)	756 (92,1)
Expresie < 1%	276 (74,6)	299 (77,5)	575 (76,1)
Expresie ≥ 1%	94 (25,4)	87 (22,5)	181 (23,9)
Expresie ≥ 5%	44 (11,9)	41 (10,6)	85 (11,2)
Expresie ≥ 10%	32 (8,6)	30 (7,8)	62 (8,2)
Expresie necuantificabilă	40 (9,8)	25 (6,1)	65 (7,9)
Nr. tratamentelor anti-angiogenice anterioare, n (%)			
1	317 (77,3)	312 (75,9)	629 (76,6)
2	90 (22,0)	99 (24,1)	189 (23,0)
> 2	3 (0,7)	0	3 (0,4)
Tratament anterior cu citokine, n (%)			
DA	68 (16,6)	74 (18,0)	142 (17,3)
NU	342 (83,4)	337 (82,0)	679 (82,7)
Nr. tratamentelor sistemice anterioare cel mai frecvent administrate (≥10% în cadrul unui grup) în tratamentul bolii avansate sau metastatice, n (%)			
Sunitinib	246 (60,0)	242 (58,9)	488 (59,4)
Pazopanib	119 (29,0)	131 (31,9)	250 (30,5)
Axitinib	51 (12,4)	50 (12,2)	101 (12,3)

^a Doi pacienți care prezintau un indice KFS ≥ 70%. Ultimul pacient a prezentat un indice KFS < 70% ceea ce s-a considerat ca deviație de la protocol.



Principalele reacții adverse raportate după administrarea medicamentului nivolumab au fost tulburări endocrine (hipotiroidism -5,9% dintre cazuri) și gastro-intestinale (diaree: 12,3%, colită 1,7%).

Locul medicamentului Nivolumabum în strategia terapeutică

Managementul cancerului renal metastatic urmărește identificarea, în baza criteriilor clinice și de laborator, a factorilor de prognostic (favorabil, intermediar sau nefavorabil) ai patologiei.

Tratamentul de primă linie pentru pacienții care prezintă prognostic bun sau intermediar este reprezentat de următoarele medicamente:

- sunitinib,
- bevacizumab în asociere cu interferon,
- pazopanib,
- citokinele administrate ca monoterapie – opțiune recomandată în tratamentul adenocarcinomului renal metastatic cu celule clare.

Pacienților care prezintă prognostic nefavorabil li se recomandă medicamentul temsirolimus, inhibitor mTOR.

Everolimus și axitinib constituie alternativele terapeutice utilizate după eșecul tratamentului cu inhibitori de tirozin kinază, conform ghidurilor clinice de oncologie, european (ESMO) și american (NCCN).

Sorafenibul este autorizat pentru folosire după eșecul tratamentului cu citokine (interferon sau IL2). Cabozantinib a primit aviz pozitiv din partea Comitetului de Evaluare a Medicamentelor din cadrul Agenției Europene pentru utilizare în tratamentul cancerului avansat localizat la nivelul rinichilor, după eșecul inhibitorilor de tirozin-kinază.

Opdivo reprezintă o alternativă terapeutică inovatoare, recomandată pentru cancerul renal cu celule clare în stadiu avansat, ca medicament de linia a doua, utilizat în cazul eșecului tratamentului anterior cu inhibitori de tirozin-kinază (anti-VEGF). Acest medicament și-a dovedit superioritatea în ceea ce privește supraviețuirea globală, comparativ cu terapia standard disponibilă – everolimus.

Comisia de Transparență din cadrul HAS a decis că beneficiul terapeutic este **important** pentru nivolumab, numai dacă acest medicament este administrat în cancerului renal cu celule clare în stadiu avansat, după eșecul terapiei anterioare cu antagoniști ai factorilor de creștere a endoteliului vascular (anti-VEGF).

Având în vedere:

- superioritatea nivolumabului comparativ cu everolimus în ceea ce privește supraviețuirea globală,
- recomandarea de utilizare numai pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm renal cu celule clare,
- design-ul de tip deschis al studiului care nu permite aprecierea gradului de ameliorare a calității vieții, nivolumabum prezintă un **beneficiu adițional moderat (ASMR III)** comparativ cu everolimus pentru pacienții adulți diagnosticați cu neoplasm renal cu celule clare, avansat sau metastatic după un tratament anterior cu anti-VEGF.

2.2. NICE

Nivolumabum este recomandat ca opțiune terapeutică în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu cancer renal avansat care au primit tratament anterior [3].



Pacienții tratați cu nivolumab au prezentat o supraviețuire globală superioară comparativ cu everolimus, dar beneficiul pe termen lung a fost considerat incert. Experții precizează că efectele adverse raportate după administrarea de nivolumab sunt mai puține comparativ cu axitinib sau everolimus. Cele mai frecvente reacții adverse înregistrate au fost: oboseală, iritație, diaree, greață și reducerea apetitului.

Anterior acordării autorizației de punere pe piață, nivolumab a fost disponibil în cadrul schemei de acces rapid la medicamente.

Deși reprezintă un tratament inovator în cancerul renal, nu a fost primul medicament (inhibitor) autorizat pentru tratarea neoplasmului.

Pentru pacienții care au urmat un tratament anterior, nivolumab reprezintă o potențială alternativă la terapia cu:

- axitinib – administrat majorității pacienților,
- everolimus – pentru pacienții care nu pot urma tratament cu axitinib,
- cea mai bună terapie suportivă – dacă nu se pot administra axitinib sau everolimus.

Nivolumab este recomandat după eșecul a două tratamente anterioare și reprezintă o alternativă la terapia suportivă.

Dovezile privind eficacitatea clinică provin din studiul clinic randomizat descris anterior. Pacienții înrolați au prezentat caracteristici similare cu ale bolnavilor din Regatul Unit iar rezultatele obținute au fost considerate generalizabile în cadrul sistemului de sănătate național.

Datele provenite din studiul clinic au fost considerate imature. Nivolumab a determinat prelungirea vieții cu 5,4 luni (în medie) comparativ cu everolimus dar rezultatele continuării tratamentului pe termen lung sunt incerte.

Conform observațiilor companiei producătoare, efectul tratamentului cu nivolumab (prelungirea supraviețuirii globale) a fost semnificativ clinic și statistic atât pentru pacienții care au urmat un tratament anterior cu un inhibitor de tirozin-kinază cât și pentru cei tratați cu doi inhibitori de tirozin-kinază.

A fost propus un model economic de supraviețuire cu 6 faze în care nivolumab a fost comparat cu axitinib, everolimus și cea mai bună terapie suportivă. Meta-analizele de rețea utilizate pentru compararea nivolumabului cu axitinib și cel mai bun tratament de susținere au prezentat un grad crescut de incertitudine. Similar opiniei clinice, experții au admis că axitinib și everolimus au eficacitate similară (așa cum a prezentat și compania în studiul de caz depus ulterior finalizării discuțiilor).

Comitetul experților evaluatori a preferat să folosească valori de utilitate egale pentru axitinib, everolimus și cea mai bună terapie suportivă (acestea au fost cuprinse în analiza companiei). Nu au fost prezentate dovezi privind beneficiile adiționale ale nivolumabului care să nu fi fost incluse în măsurătoarea indicelui QALY.

Majoritatea valorilor scorului de cost-eficacitate incrementat (ICER) pentru nivolumab au fost mai mici de £50,000 per QALY câștigat. Scenariile care prevedeau un beneficiu privind supraviețuirea pe termen lung au determinat scăderea scorului ICER.

Comitetul de experți a concluzionat că la utilizarea valorii maxime posibile pentru QALY în conformitate cu criteriile de sfârșit a vieții (end-of-life), scorul ICER pentru nivolumab s-a încadrat în limitele necesare pentru un tratament cost-eficient.

În practica medicală curentă din Marea Britanie pacienții diagnosticați cu carcinom celular renal în stadiu avansat sunt tratați cu inhibitori de tirozin kinază: pazopanib sau sunitinib. Dacă se înregistrează



progresia patologiei și pacienții pot continua tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază se recomandă administrarea axitinibului.

Everolimus este un medicament disponibil prin Cander Drug Fund pentru pacienții care au urmat tratament cu un singur inhibitor de tirozin-kinază și pentru care axitinib este contraindicat sau nu este tolerat.

În afara acestor două tratamente nu mai există alte alternative terapeutice disponibile în cadrul Sistemului Național de Sănătate și pacienții primesc cel mai bun tratament suportiv.

Nivolumab a fost inclus într-o schemă de acces pentru pacienți ceea ce a permis reducerea prețului terapiei.

2.3. SMC

Medicamentul Nivolumabum **nu a fost recomandat în vederea rambursării** de către Consorțiul Scoțian al Medicamentelor [4] în indicația *monoterapie pentru tratamentul carcinomului celular renal avansat la pacienții adulți care au primit un tratament anterior*.

Experții evaluatori au luat această decizie datorită costurilor prea mari ale terapiei comparativ cu beneficiile pentru sănătate. S-a considerat că nu a fost prezentată o analiză economică suficient de robustă pentru a fi acceptată de autoritățile scoțiene în domeniu.

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Nivolumab

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulină G4, care se leagă de receptorul 1, cu rol în controlul morții celulare programate, și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2 ceea ce determină inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Nivolumab potențează răspunsurile mediate de celulele T, inclusiv cele împotriva tumorilor.

Compania a solicitat evaluarea medicamentului nivolumab ca terapie de linia a doua pentru tratamentul carcinomului cu celule renale, avansat (RCC).

Datele privind eficacitatea și siguranța medicamentului nivolumab au provenit din studiul clinic de fază III cu design deschis, descris anterior în raport, în care au fost înrolați pacienți care au primit unul sau două regimuri de tratament anti-angiogenic dar nu mai mult de 3 terapii sistemice cu citokine și medicamente citotoxice chimioterapice.

Pacienții incluși prezentau progresie a bolii în timpul sau după ultima schemă de tratament și în ultimele 6 luni, anterior înscrierii în studiu și un scor Karnofsky de cel puțin 70 (pe scala 0-100, un scor mai mare indică o mai bună funcționare a organismului).

Pacienții au fost randomizați în mod egal (stratificarea s-a realizat în funcție de zonă geografică - SUA sau Canada, Europa de Vest și restul lumii-, prognosticul grupului de risc și numărul (1 sau 2) de tratamente anti-angiogenice administrate anterior pentru carcinomul celular renal) la nivolumab 3mg/kg administrat i.v. la două săptămâni și everolimus 10 mg, oral, zilnic.

Tratamentul a putut fi continuat după încheierea studiului atât timp cât s-a înregistrat un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Creșterea sau reducerea dozelor nu a fost permisă pentru nivolumab dar s-a acceptat pentru everolimus iar în ambele grupuri dozele au putut fi amânate până la 6 săptămâni.



Rezultatul principal urmărit a vizat supraviețuirea globală, definită ca intervalul de timp cuprins între randomizare și data la care s-a înregistrat decesul. După o perioadă minimă de monitorizare de 14 luni, valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost 18,3 luni pentru pacienții tratați cu nivolumab și 17,2 luni pentru cei care au primit everolimus. 45% (183/410) dintre pacienții aflați în brațul nivolumab au decedat, comparativ cu 52% (215/411) în brațul everolimus.

Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost 25 de luni pentru nivolumab și 19,6 luni pentru everolimus. Rata de hazard pentru deces indiferent de cauză a fost $HR=0,73$ (95% CI [0,57;0,93], $p=0,002$).

În general a fost observat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea globală în cadrul subgrupurilor, inclusiv pentru pacienții care au primit un tratament anti-angiogenic anterior ($n=591$), $HR=0,71$ (95% CI [0,56;0,90]). Excepția a fost reprezentată de subgrupul de pacienți cu vârsta ≥ 75 ani ($n=74$) unde rezultatele au fost în favoarea utilizării medicamentului everolimus.

Mediana SFP a fost 4,6 luni pentru nivolumab și 4,4 luni pentru everolimus ($HR=0,88$ 95% CI [0,75;1,03], $p=0,011$). Rata de răspuns global a fost 25% în brațul nivolumab comparativ cu 5,4% în brațul everolimus; $OR=5,98$, 95% CI [3,68;9,72]. S-au înregistrat 4 răspunsuri complete în grupul nivolumab și 2 în grupul everolimus, durata mediană a răspunsului a fost 12 luni în ambele grupuri.

Calitatea vieții a fost evaluată prin scorul FKSI-DRS (*Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms*) obținut în urma răspunsurilor la 9 întrebări specifice referitoare la simptome care au vizat: lipsa de energie, durerea, pierderea în greutate, dureri osoase, astenie, dispnee, tuse, febră și hematurie. Pe o scală de la 0 la 36 (0-cel mai slab scor, corespunzător celor mai grave simptome și 36- cel mai bun scor, respectiv lipsa simptomelor) în ambele grupuri s-a obținut scorul 30.

55% dintre pacienții încadrați în grupul nivolumab au prezentat ameliorarea simptomatologiei comparativ cu 37% dintre cei tratați cu everolimus ($p<0,0001$). Perioada până la ameliorare a fost mai scurtă la pacienții tratați cu nivolumab, 4,7 luni comparativ cu everolimus. Scorurile indexului privind utilitatea și scala vizual-analogică (VAS) EQ-5D s-au îmbunătățit după nivolumab până în săptămâna 104, comparativ cu valorile inițiale și au scăzut pentru everolimus. 53% dintre pacienți au prezentat o ameliorare clinic semnificativă definită ca un scor ≥ 7 puncte pe scala EQ-5D VAS pentru nivolumab și 39% pentru everolimus ($p=0,0001$) dar nu s-a înregistrat o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește indexul de utilitate EQ-5D.

Informații referitoare la siguranța comparativă

Evenimente adverse au fost raportate de 79% dintre pacienții tratați cu nivolumab și 88% dintre cei care au primit everolimus. Reacții adverse de grad 3-4 au fost identificate în 19% versus 37% din cazuri după nivolumab respectiv everolimus. 7,6% dintre pacienții aflați în brațul nivolumab au întrerupt tratamentul comparativ cu 13% din brațul everolimus.

Cea mai frecventă reacție adversă raportată de ambele grupuri a fost astenia (33%, nivolumab și 34%, everolimus). Majoritatea evenimentelor adverse cauzate de tratament au apărut mai mult în grupul tratat cu everolimus decât în cel care a primit nivolumab. Cel mai frecvent eveniment nedorit de grad 3-4 raportat de pacienții care au primit nivolumab a fost astenia (2,5%) iar de cei care au primit everolimus, anemia (7,8%). 6,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat nivolumab au raportat



hipersensibilitate/reacții determinate de administrarea injectabilă comparativ cu 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat everolimus.

Informații privind eficacitatea clinică a nivolumabului

Pacienții diagnosticați cu neoplasm renal avansat prezintă un prognostic nefavorabil: 30% au forma metastatică a bolii la momentul diagnosticării, iar dintre cei cu carcinom renal local avansat diagnosticat, la 40% patologia va avansa spre metastaze. 80% dintre pacienți prezintă celule clare la examenul histologic; alte subtipuri includ tumori papilare, cromofobe, translocate și colectoare ale ductului.

Tratamentul de primă linie este reprezentat, în practica medicală din Scoția, de pazopanib sau sunitinib iar pentru linia a doua sunt recomandate axitinib și everolimus. Deși indicația autorizată pentru axitinib este „după eșecul tratamentului anterior cu sunitinib sau o citokină”, acest medicament este recomandat și după insuccesul tratamentului cu pazopanib.

Compania producătoare a solicitat ca experții evaluatori consultați de SMC să considere nivolumabul ca tratament de linia a doua în carcinomul renal avansat. Experții au precizat că axitinib este comparatorul relevant pentru practica medicală din Scoția, considerând că în prezent, sunt necesare terapii eficiente de linia a doua sau linii ulterioare în neoplasmul renal metastatic sau avansat.

În studiul clinic pivot, creșterea supraviețuirii globale cu 5,4 luni după administrarea nivolumabului, comparativ cu everolimus, a fost considerată statistic și clinic semnificativă. Agenția Europeană a Medicamentelor a considerat rezultatele privind supraviețuirea globală ca fiind robuste, în baza datelor obținute din analizele de sensibilitate. Deși 55% și 63% dintre pacienții înrolați în brațele nivolumab și respectiv everolimus au utilizat și alte medicamente simultan, EMA a decis că acestea nu au influențat rezultatele privind supraviețuirea globală.

Mediana SFP a fost mai mare pentru nivolumab comparativ cu everolimus (15,6 luni versus 11,7 luni); s-a considerat că acești pacienți au contribuit la beneficiul supraviețuirii globale pentru nivolumab. Continuarea tratamentului după confirmarea progresiei bolii conform criteriilor RECIST v1.1 a fost permisă și s-a realizat la 44% respectiv 46% dintre pacienții tratați cu nivolumab și everolimus.

Nivolumab a determinat ameliorarea calității vieții comparativ cu everolimus, dar datorită design-ului deschis al studiului clinic, se recomandă interpretarea cu precauție a rezultatelor obținute.

Populația din cadrul studiului a reflectat în general pacienții care ar primi nivolumab în practica clinică: 72% au urmat un tratament anterior și 28%, două terapii anti-angiogenice anterioare pentru carcinomul celular renal. 59% dintre pacienți au fost tratați cu sunitinib, 30% cu pazopanib și 12% cu axitinib. Lipsesc datele referitoare la eficacitatea nivolumabului în metastaze cerebrale, boli autoimune active, afecțiuni care necesită imunosupresie sistemică și în lipsa histologiei cu celule non-clare.

Nivolumab a prezentat beneficiu terapeutic indiferent de expresia PD-L1; deși datele rezultate din studiul clinic au indicat că niveluri crescute ale PD-L1 au fost asociate cu o supraviețuire redusă în carcinomul celular renal, acestea nu susțin utilizarea PD-L1 ca marker al beneficiului terapeutic în RCC.

Nu există date pentru compararea directă a nivolumabului cu axitinibul. O meta-analiză care a inclus 9 studii clinice nu a demonstrat existența unei diferențe semnificative între nivolumab și axitinib în ceea ce privește supraviețuirea globală și SFP.

Prin prisma rezultatelor de supraviețuire globală, SMC a considerat că nivolumab reprezintă o inovație, un progres terapeutic față de everolimus, conform rezultatelor studiului pivotal analizat.



Nivolumab este administrat injectabil în timp ce everolimus și axitinib sunt utilizați oral. Nivolumab întrunește condițiile de tratament de ultimă instanță și a fost considerat ca fiind echivalent cu un medicament orfan, în această indicație, dar producătorul nu a solicitat negocierea unui angajament între medic și pacient (PACE) în scopul evaluării beneficiului adițional pentru nivolumab în contextul tratamentelor disponibile în cadrul sistemului sanitar scoțian.

Informații de economie sanitară

Compania a prezentat o analiză de cost-utilitate în care nivolumab a fost comparat cu axitinib sau everolimus, ca terapie de linia a doua la pacienții diagnosticați cu RCC. SMC a considerat axitinib drept comparator relevant.

A fost utilizat un model Markov cu 6 stadii de sănătate (SFP cu și fără tratament, supraviețuirea după progresia bolii – PPS cu și fără tratament, îngrijiri terminale și deces) cicluri săptămânale și un orizont de timp de 30 de ani. Datele clinice pentru nivolumab și everolimus au provenit din studiul pivot randomizat și controlat iar pentru compararea cu axitinib s-au utilizat rate de hazard (HR). În vederea extrapolării supraviețuirii globale pentru everolimus și nivolumab s-a folosit un model generalizat gama care a fost fitat pe datele clinice Kaplan-Meier.

Valorile de utilitate provenite din datele EQ-5D au fost incluse într-o analiză de regresie pentru calcularea valorilor de utilitate pentru SFP și PPS. Valorile pentru axitinib au provenit din studiul clinic AXIS. S-au folosit următoarele valori de utilitate: 0,80, 0,76 și 0,69 pentru SFP și 0,73, 0,70 și 0,61 pentru PPS pentru nivolumab, everolimus și axitinib.

Utilizarea resurselor și a costurilor de achiziție, administrare, reacții adverse, managementul afecțiunii și liniilor de terapie.

Compania a prezentat o schemă de acces pentru pacienți (PAS) prin care s-a propus un discount simplu de preț pentru nivolumab care a fost analizată de experții NHS. QALY câștigat pentru nivolumab comparativ cu everolimus a fost 0,61 și 1,05 față de axitinib ceea ce reflectă utilitatea scăzută din stadiile ulterioare ale bolii în analiza realizată.

Scorul ICER s-a dovedit a fi foarte sensibil la ipoteza supraviețuirii pe 5 ani a pacienților care prezintă un risc de mortalitate similar cu al populației generale (de aceeași categorie de vârstă). ICER versus axitinib a scăzut la £27,985 pentru calculul cu prețul fără PAS și la £38,939 comparativ cu everolimus.

Principalele puncte slabe ale modelului propus de companie discutate de experții evaluatori și solicitant au urmărit:

- ❖ beneficiul redus privind supraviețuirea după axitinib comparativ cu everolimus care nu a coincis cu opinia specialiștilor clinicieni sau cu datele publicate privind SFP, conform cărora axitinib și everolimus prezintă eficacitate similară; rezultatele au fost sensibile la ipoteza similarității între eficacitatea axitinibului și a everolimusului,
- ❖ rezultatele privind calitatea vieții pentru axitinib, mai reduse decât pentru everolimus, au fost considerate invalide de către Comitetul experților evaluatori; analiza de sensibilitate a demonstrat că rezultatele au fost sensibile la ipoteza echivalenței valorilor de utilitate ale axitinibului și everolimusului,
- ❖ prin cumulara acestor incertitudini, dacă se presupune că axitinib nu este mai puțin eficient decât everolimus în ceea ce privește rezultatele clinice, calitatea vieții și dacă se consideră utilizarea în a treia



linie terapeutică, scorul ICER va înregistra o creștere până la £91k fără reducerea prețului, aprobată prin PAS.

Comisia a luat în considerare beneficiile nivolumabului și a indicat că raportul cost-eficacitate este crescut o dată cu acceptarea statutului echivalent-orfan pentru nivolumab. În condițiile neinclunderii nivolumabului într-o schemă de preț PAS, nu a fost aprobată rambursarea medicamentului în cadrul sistemului sanitar din Scoția.

Compania solicitantă a redepus dosarul de evaluare pentru nivolumab, în aceeași indicație, rezultatul final urmând a fi publicat pe site-ul oficial SMC în iunie 2017.

2.4. IQWiG

Medicamentul nivolumabum a fost evaluat de autoritățile competente din Germania în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, ca monoterapie în carcinomul celular renal, la pacienții care au urmat un tratament anterior [5].

Comitetul Federal (GBA) a recomandat efectuarea analizei în două situații:

- 1) pacienți adulți diagnosticați cu carcinom celular renal avansat care au primit un tratament anterior-comparatorul relevant a fost considerat everolimus,
- 2) pacienți adulți diagnosticați cu carcinom celular renal avansat care au urmat anterior tratament cu temsirolimus- comparatorul relevant a fost sunitinib.

Compania a fost de acord cu specificațiile GBA privind comparatorul relevant dar nu a depus date pentru analiza versus sunitinib.

Datele analizate pentru stabilirea beneficiului terapeutic suplimentar au rezultat din studiul clinic randomizat, deschis CA209-025, în care nivolumab a fost comparat cu everolimus.

44,1% dintre pacienții tratați cu nivolumab și 46,1% dintre cei tratați cu everolimus au continuat tratamentul după progresia bolii. Analiza intermediară a fost planificată după înregistrarea a 398 decese (70% din 569 decese). Studiul a fost oprit prematur deoarece în urma analizei intermediare realizate de Comisia pentru Monitorizarea Datelor s-a constatat că nivolumab prezintă un avantaj semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală.

Riscul de bias evaluat pentru întregul studiu a fost considerat scăzut, dar ridicat în ceea ce privește rezultatele, cu excepția supraviețuirii globale.

A fost notificată modificarea efectului asupra mortalității, determinat în baza scorului MSKCC. Rezultatele au fost interpretate separat în funcție de tipul punctajului MSKCC: favorabil, intermediar și nefavorabil. S-a obținut o diferență statistic semnificativă între grupurile cu scor MSKCC nefavorabil ceea ce a dus la concluzia existenței unei indicații privind **beneficiul adițional prezentat de nivolumab** prin comparație cu everolimus, în termeni de **supraviețuire globală**.

În cazul unui scor MSKCC favorabil sau intermediar nu a fost observată o diferență semnificativă statistic între nivolumab și everolimus iar beneficiul suplimentar nu a putut fi determinat.



Tabelul nr.III– Rezultatele obținute pentru nivolumab comparativ cu everolimus

Rezultate	Nivolumab		Everolimus		Nivolumab vs.Everolimus
	N	Mediana timpului de supraviețuire 95% CI Pacienți care au prezentat un eveniment n (%)	N	Mediana timpului de supraviețuire 95% CI Pacienți care au prezentat un eveniment n (%)	HR 95%CI p
Mortalitate Supraviețuire globală	410	25.00 [21.75; NA] 183 (44.6)	411	19.55 [17.64; 23.06] 215 (52.3)	0.73[0.60; 0.89] 0.002
Morbiditate – timpul până la agravare Simptomatologie (FKSI-DRS)	406	4.4 [3.2; 5.3] 254 (62.6)	397	1.9 [1.9; 2.5] 271 (68.3)	0.64 [0.54; 0.76] < 0.001
Calitatea vieții	Lipsă date				
Efecte adverse EA	406	0.39 [0.26; 0.49] 398 (98.0)	397	0.26 [0.23; 0.33] 385 (97.0)	-
EAS(severe)	406	13.44 [10.09; 17.25] 197 (48.5)	397	12.98 [10.28; 14.82] 188 (47.4)	0.91[0.74; 1.12] 0.383
Întreruperea trat. datorită EA	406	NA [26.74; NA] 55 (13.5)	397	NA [24.61; NA] 76 (19.1)	0.51 [0.36; 0.74] < 0.001
EAS (grad 3-4 CTCAE)	406	6.93 [6.14; 8.97] 246 (60.6)	397	3.68 [2.79; 4.57] 266 (67.0)	0.64 [0.53; 0.76] < 0.001

Referitor la morbiditate, un rezultat semnificativ statistic favorabil pentru nivolumab a fost obținut în cazul simptomatologiei (indicele FKSI-DRS) și a statusului de sănătate (EQ-5D VAS); s-a obținut o indicație pentru un beneficiu terapeutic suplimentar în favoarea nivolumabului comparativ cu everolimus.

Tabelul nr.IV – Rezultate privind morbiditatea – nivolumab versus everolimus

Rezultat	Nivolumab			Everolimus			Nivolumab vs. Everolimus
	N	Valori inițiale Media (SD)	Diferența la finalul studiului Media (SE)	N	Valori inițiale Media (SD)	Diferența la finalul studiului Media (SE)	Media celor mai mici pătrate 95%CI p Hedge g 95%CI
Morbiditate Statusul de sănătate (EQ-5D VAS)	353	73.3 (18.5)	0.6 (0.9)	337	72.3 (18.8)	-5.1 (0.9)	5.7 [3.8; 7.7] p < 0.001 44 [0.28; 0.59]



Tabelul nr. V– Beneficiul terapeutic adițional pentru nivolumab vs. everolimus

Rezultat Modificator de efect Subgrup	Nivolumab vs. Everolimus Mediana timpului până la eveniment sau procentul evenimentelor sau diferența medie Estimarea efectului 95%CI P, Probabilitate	Beneficiul adițional
Mortalitate Supraviețuirea globală		
Scor MSKCC		
Favorabil/Intermediar	Mediana: Lipsă date HR: 0.81 [0.64; 1.02] p = 0.069	Beneficiu redus/Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Nefavorabil	Mediana: 15.34 vs. 7.85 luni HR: 0.48 [0.32; 0.70] p < 0.001 "indicație"	CI < 0.85 Beneficiul adițional: major
Morbiditate		
Simptomatologie (FKSI-DRS)	Mediana: 4.4 vs. 1.9 luni HR: 0.64 [0.54; 0.76] p < 0.001 "sugestie"	Beneficiul adițional nu a fost cuantificat
Statusul de sănătate (EQ-5D VAS)	Diferența medie: 0.6 vs. -5.1 Media celor mai mici pătrate: 5.7 [3.8; 7.7] p < 0.001 Hedges' g: 0.44 [0.28; 0.59] "sugestie"	Beneficiul adițional nu a fost cuantificat
Calitatea vieții	Lipsă date	Beneficiu redus/Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Efecte adverse		
Evenimente adverse severe	Mediana: 13.44 vs. 12.98 luni HR: 0.91 [0.74; 1.12] p = 0.383	Beneficiu redus/Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Întreruperea tratamentului datorită evenimentelor adverse Nr. tratamentelor angiogenice anterioare		
1	Mediana: NA vs. NA HR: 0.64 [0.43; 0.96] p = 0.030 "sugestie"	0.90 ≤ Clu < 1.00 Beneficiul adițional: minor
2	Mediana: NA vs. NA HR: 0.34 [0.15; 0.73] p = 0.004 "sugestie"	Clu < 0.75, risc ≥ 5% Beneficiul adițional: major
Evenimente Adverse Severe (grad CTCAE 3-4)		
Bărbați	Mediana: 8.08 vs. 3.71 luni HR: 0.62 [0.50; 0.76] p < 0.001 "sugestie"	Clu < 0.90 Beneficiul adițional: considerabil
Femei	Mediana: 4.86 vs. 3.65 luni HR: 0.83 [0.59; 1.17] p = 0.291	„Rău”/Prejudiciu mai mare – nu a fost demonstrat
EA Specifice (Infecții și infestări)	Considerații calitative	„Rău”/Prejudiciu mai mare – nu a fost demonstrat
EA Specifice (Pneumopatii, Inflamări ale mucoasei, stomatitei)	Considerații calitative "sugestie"	„Rău”/Prejudiciu mai mare – nu a fost cuantificat; beneficiul adițional: considerabil
EA Specifice (Artralgie, dureri musculoscheletale, mialgii)	Considerații calitative	„Rău”/Prejudiciu mai mare – nu a fost exclus
EA Specifice (Afecțiuni hematologice și limfatice)	Considerații calitative "indicație"	„Rău”/Prejudiciu redus Beneficiul adițional: major



În ceea ce privește indicatorul care vizează calitatea vieții nu s-a demonstrat niciun beneficiu adițional pentru nivolumab în comparație cu everolimus.

Nu a fost determinat un beneficiu suplimentar al nivolumabului față de everolimus – nu a existat o diferență semnificativă între brațele de tratament în ceea ce privește evenimentele adverse severe.

Nivolumabul a prezentat un avantaj semnificativ statistic pentru întreruperea tratamentului cauzată de evenimentele adverse în ambele subgrupuri (pretratați cu o singură terapie angiogenică sau cu două). S-a considerat că nivolumabul prezintă o indicație de beneficiu adițional față de everolimus pentru acest criteriu.

Medicamentul nivolumabum are un avantaj semnificativ statistic comparativ cu everolimus în ceea ce privește evenimentele adverse severe (grad CTCAE 3-4).

A existat o indicație referitoare la modificarea efectului în funcție de caracteristica sex, nivolumabul prezentând un beneficiu adițional față de everolimus la pacienții bărbați.

Referitor la evenimentele adverse specifice s-a demonstrat că nivolumabul determină mai puțin decât everolimus afecțiuni limfatice și hematologice, pneumopatii, inflamații ale mucoaselor și stomatite. S-a precizat aceste rezultate ar fi putut fi influențate de design-ul deschis al studiului clinic.

Nu s-a demonstrat că nivolumabul produce mai multe infecții și/sau inflamații comparativ cu everolimus. În ceea ce privește artralgia, durerea musculoscheletală și mialgia nu s-a demonstrat că nivolumabul a cauzat mai multe evenimente adverse specifice care nu sunt severe, față de everolimus.

Lipsa datelor necesare evaluării beneficiului adițional al nivolumabului comparativ cu sunitinibul a împiedicat evaluarea unui beneficiu adițional pentru medicamentul nivolumab.

Analiza gradului de probabilitate și întinderii beneficiului suplimentar prezentat de nivolumab versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania a indicat următoarele:

- **beneficiu terapeutic suplimentar major** pentru nivolumab față de everolimus pentru subgrupul pacienților cu **scor MSKCC nefavorabil**,
- **beneficiu terapeutic suplimentar considerabil** pentru nivolumab față de everolimus pentru subgrupul pacienților cu **scor MSKCC favorabil/intermediar**,
- nu a fost determinat un beneficiu adițional pentru nivolumab administrat după tratamentul cu temsirolimus.

2.5. GBA

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul oficial rezoluția pentru medicamentul Nivolumab dar conform declarației pe propria răspundere depusă de compania Bristol-Myers Squibb reprezentantă în România de Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L., acest produs este compensat în Germania.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Vedolizumabul este rambursat în 11 state membre ale Uniunii Europene (procent de 100%): Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Spania, Suedia.



4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Recomandările ghidului clinic ESMO pentru cancerul renal vizează, în principal, forma histologică cu celule clare, deoarece majoritatea studiilor clinice pilot au investigat acest subtip histologic comun. Diferențierea tratamentului se face în funcție de gradul de risc al pacienților [6]:

- ❖ tratamentul de linia întâi la pacienții cu prognostic bun sau intermediar
 - evoluția insidioasă a anumor RCC implică necesitatea unei perioade de monitorizare înainte de inițierea tratamentului,
 - 3 terapii și-au dovedit eficacitatea în studii pilot de fază III – ameliorarea SFP comparativ cu interferon alfa sau placebo:
 - ✓ bevacizumab (asociat cu interferon alfa),
 - ✓ sunitinib [I, A],
 - ✓ pazopanib [II, B]
 - alternative terapeutice, dacă nu pot fi administrate în siguranță alte medicamente sau în cazuri foarte atent selecționate:
 - ✓ sorafenib [II, B]
 - ✓ interferonul alfa în doze mici combinat cu bevacizumab [III, A]
 - ✓ interleukina-2 [III, C]
 - cabozatinib s-a dovedit superior sunitinibului într-un studiu clinic de fază II,
- ❖ tratamentul de linia întâi la pacienții cu prognostic nefavorabil
 - temsirolimus [II, A] – rezultatele unui studiu clinic de fază II au demonstrat ameliorarea supraviețuirii globale comparativ cu interferon sau cu asocierea dintre temsirolimus și interferon,
 - sunitinib s-a dovedit a fi o altă variantă rezonabilă pentru această categorie de pacienți [II, B]
 - sorafenib, pazopanib reprezintă alternative posibile în baza datelor obținute din studii observaționale pacienți [III, B]
 - cea mai bună terapie de susținere reprezintă singura opțiune adecvată pentru mulți pacienți cu prognostic nefavorabil,
- ❖ tratamentul de linia a doua
 - au fost identificate dovezi ale activității inhibitorilor tirozin-kinazici (ITK) după administrarea citokinelor:
 - ✓ sorafenib [I, A],
 - ✓ pazopanib [II, A],
 - ✓ axitinib [I, A] (dovezi recente),
 - ✓ sunitinib [III, A],
 - în prezent terapia standard de linia întâi constă în terapie țintită anti-VEGF, numărul pacienților tratați cu citokine este în scădere,
 - după tratamentul de linia întâi cu terapie țintită anti-VEGF:
 - ✓ everolimus, axitinib sunt agenți activi și pot fi recomandați [II, A și respectiv I, B] - ambele medicamente au îmbunătățit substanțial SFP comparativ cu placebo (everolimus) sau sorafenib (axitinib),
 - ✓ sorafenib [III, B],



- ✓ înlocuirea unui ITK (inhibitor de tirozin-kinază) cu altul (trecerea de la sunitinib la sorafenib sau invers) a reprezentat o variantă cu activitate terapeutică în mai multe studii clinice, mai ales retrospective (și, astfel, cu risc mare de erori sistematice) [III, B],
- ✓ **nivolumab** (inhibitor al morții celulare programate PD-1) [I,A] și cabozantinib au crescut supraviețuirea globală și SFP (cabozantinib) comparativ cu everolimus; durata optimă a tratamentului cu nivolumab și beneficiul terapiei după înregistrarea progresiei nu au fost stabilite,
- ✓ asocierea levantinib + everolimus a fost aprobată recent de FDA în baza unui studiu clinic randomizat de 150 pacienți care a demonstrat eficacitatea în SFP și supraviețuire globală față de everolimus; recent Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman din Europa a avizat pozitiv această combinație;
- ❖ tratamentul de linia a treia
 - după a doua linie terapeutică, se recomandă înrolarea în studii clinice dacă este posibil,
 - **nivolumab**, cabozatinib [II, A]- la pacienții tratați deja cu doi ITK; everolimus, dacă primele două medicamente nu sunt disponibile [II, B],
 - cabozantinib dacă pacienții au primit tratament anterior cu un ITK și nivolumab [V, A]; everolimus sau axitinib dacă cabozatinib nu este disponibil [IV, C],
 - **nivolumab** dacă pacienții au primit tratament anterior cu un ITK și cabozantinib [V, A]; everolimus sau axitinib dacă cabozatinib nu este disponibil [V, B],
 - sorafenib [II, B] dacă pacienții au primit tratament anterior anti-VEGF și inhibitor mTOR; **nivolumab** sau cabozantinib pot fi recomandați [V, A], alt ITK sau reexpunerea la același ITK [IV, B],
- ❖ tratamentul bolii metastatice cu alt aspect histologic în afară de celule clare
 - înscrierea în studii clinice cu design specific,
 - sunitinib (prezintă o mai mare reproductibilitate [II, B], sorafenib sau temsirolimus
 - everolimus [III, B], sorafenib, pazopanib or temsirolimus [III, B] – în studiile clinice au fost înrolați numai pacienți cu tumori papilare și cromofobe,
- ❖ rolul radioterapiei și al bifosfonaților
 - radioterapia a demonstrat ameliorarea simptomelor și un control local în RCC în funcție de doza administrată
 - informații recente sugerează că radiorezistența aparentă în RCC poate fi combătută prin tratamente cu doze mari administrate prin noi metode radioterapeutice de precizie înaltă, ca SBRT [IV, B] sau radioterapie cu intensitate modulată [II,D]; aceste metode pot fi utilizate în diferite situații clinice mai ales pentru recurențele nerezectabile locale sau boala oligometastatică,
 - radioterapia este eficientă ca tratament paliativ în RCC local și simptomatic sau pentru prevenția bolii metastatice cu localizare critică: în oase și creier [I, A],
 - intervenția chirurgicală și radioterapia postoperatorie au crescut supraviețuirea și menținerea stadiului actual al bolii comparativ cu terapia de iradiere administrată singură [I, A],



- în managementul RCC metastatic la pacienții cu metastaze cerebrale se recomandă utilizarea corticosteroizilor pentru a ameliora temporar simptomatologia cerebrală [II,B],
- bifosfonații (acid zoledronic) reduc semnificativ evenimentele de la nivelul scheletului pacienților diagnosticați cu carcinom celular renal și metastaze osoase extinse,
- denosumab (inhibitor sintetic al ligandului RANK) este un anticorp circulant care poate ajunge în toate situsurile osoase fiind mai eficace decât bifosfonații; denosumab se administrează subcutanat și nu necesită monitorizarea funcției renale sau ajustarea dozei [I,A].

Ghidul clinic publicat de Rețeaua Americană pentru Cancer (National Comprehensive Cancer Network) recomandă următoarele opțiuni terapeutice în neoplasmul renal recidivat, de stadiu IV nerezectabil chirurgical [7]:

- ❖ celule clare – cea mai bună terapie suportivă se poate asocia în prima linie a terapiei cu următoarele opțiuni:
 - ◆ înrolarea într-un studiu clinic
 - ◆ sunitinib (categoria 1)
 - ◆ temsirolimus (pentru pacienții care prezintă prognostic nefavorabil- recomandare de categoria 1; pentru pacienți încadrați în alte grupe de risc – recomandare categoria 2B)
 - ◆ bevacizumab+interferon alfa (categoria 1)
 - ◆ pazopanib (categoria 1)
 - ◆ doze mari de IL-2 (pentru anumiți pacienți)
 - ◆ axitinib
 - ◆ sorafenib (pentru anumiți pacienți selecționați)
 - alternative terapeutice, administrate ulterior
 - înrolarea într-un studiu clinic
 - terapie țintită
 - după inhibitori de tirozin-kinază
 - ◆ axitinib (categoria 1)
 - ◆ cabozantinib (categoria 1)
 - ◆ **nivolumab** (categoria 1)
 - ◆ everolimus (categoria 1)
 - ◆ sorafenib
 - ◆ sunitinib
 - ◆ pazopanib
 - ◆ temsirolimus (categoria 2B)
 - ◆ bevacizumab (categoria 2B)
 - după terapia cu citokine
 - ◆ axitinib (categoria 1)
 - ◆ sorafenib (categoria 1)
 - ◆ sunitinib (categoria 1)
 - ◆ pazopanib (categoria 1)
 - ◆ temsirolimus



- ◆ bevacizumab
 - tratament cu citokine
 - ◆ doze mari de IL-2 pentru anumiți pacienți (categoria 2B)
 - cel mai bun tratament de susținere
- ❖ celule care nu sunt clare – cea mai bună terapie suportivă împreună cu:
 - înrolarea într-un studiu clinic (de preferat)
 - temsirolimus (pentru pacienții care prezintă prognostic nefavorabil- recomandare de categoria 1; pentru pacienți încadrați în alte grupe de risc – recomandare categoria 2A)
 - sorafenib
 - sunitinib
 - pazopanib
 - axitinib
 - everolimus
 - bevacizumab
 - erlotinib
 - cea mai bună terapie de susținere.

Costurile terapiei

Solicitantul nu a propus niciun medicament în vederea realizării calculului costurilor terapiei.

Considerăm că în practica clinică actuală din România pentru cancerul renal, nu există un medicament care să îndeplinească condițiile necesare pentru a fi considerat un comparator relevant pentru nivolumabum, conform prevederilor O.M.S. 860/2014, modificat și completat prin O.M.S. 387/2015.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	45
1.2. NICE – recomandare fără restricții comparativ cu RCP SMC – nu recomandă rambursarea	15	
1.3. IQWIG/G-BA - a fost publicat raportul de evaluare	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 11 țări	20	20
3. Costurile terapiei – nu există comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	65 puncte	

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul 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.



7. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Nivolumabum indicat ca monoterapie în carcinomul renal, după tratament anterior, la pacienții adulți.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Opdivo 10 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Opdivo 10 mg/ml*, Avis 5 Octobre 2016;
3. National Institute for Health and Care Excellence, Technology appraisal guidance, *Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma*, TA 417 published on November 23rd 2016;
4. Scottish Medicines Consortium, *Nivolumab 10 mg/ml, concentrate for solution for infusion Opdivo*, SMC no. 1188/16, publicat în October 7th 2016;
5. IQWiG, *Nivolumab (renal cell carcinoma) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, A16-24, version 1.0, 28 July 2016;
6. Escudier B. Et al., *Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology, vol.27, suppl.5, September 2016;
7. National Comprehensive Cancer Network, *Kidney Cancer*, version 2.2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
