



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: NIVOLUMAB (10mg/ml ) + IPILIMUMAB (5mg/ml)**

**INDICAȚIE: tratamentul de primă linie a carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți**

**Data depunerii dosarului**

**27.09.2019**

**Numărul dosarului**

**3563**

**PUNCTAJ: 65**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Nivolumab + Ipilimumab  
1.2. DC: Opdivo (10mg) + Yervoy (5mg)  
1.3 Cod ATC: L01XC17/L01XC11  
1.4 Data eliberării APP: 23 Noiembrie 2016/19 Iulie 2015  
1.5. Deținătorul de APP: BRISTOL-MYERS SQUIBB Pharma EEIG-IRLANDA reprezentat prin BRISTOL-MYERS SQUIBB Marketing Services S.R.L.  
1.6. Tip DCI: nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică Opdivo	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrația</b>	10 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	i.v.
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flacon din sticlă de tip 1 x 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (100 mg nivolumab) Cutie x 1 flacon din sticlă de tip 1 x 40 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (40 mg nivolumab)

Forma farmaceutică Yervoy	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrația</b>	5 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	i.v.
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flacon din sticlă de tip 1 x 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (50 mg Ipilimumab )

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj concentrat pentru soluție perfuzabilă 10 mg/ml nivolumab (100mg)</b>	<b>6936,22 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>6936,22 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj concentrat pentru soluție perfuzabilă 10 mg/ml nivolumab (40mg)</b>	<b>2817,00 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>2817,00 Lei</b>

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj concentrat pentru soluție perfuzabilă 5 mg/ml ipilimumab</b>	<b>16933,15 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>16933,15 Lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului (Nivolumab în asociere cu Ipilimumab) :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de prima linie a	Adulți: Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere	Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie



carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți	cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni	sau în asociere cu ipilimumab, 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 OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani). Datele provenite de la pacienții cu SCCHN, de la pacienții care urmează tratament adjuvant pentru melanom și de la pacienții care urmează tratament de primă linie pentru RCC, cu vârsta de 75 ani sau peste, sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Insuficiență renală Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

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

## **2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND CANCERUL RENAL**

### *Epidemiologie*

Întrucât este unul dintre cele mai studiate tipuri de cancer, multe publicații privind carcinomul renal (RC) se referă la epidemiologie, morfologie, opțiuni terapeutice și povara economică și socială. La nivel mondial, incidența anuală a RC a crescut de la 1,5 la 5,9 cazuri la 100.000 de locuitori<sup>2</sup>. Modelele statistice indică faptul că incidența a crescut cu 1,1% în ultimii 10 ani, în timp ce rata mortalității pentru această cauză a scăzut cu 0,7% între 2004 și 2015<sup>3</sup>. Cea mai mare incidență se găsește în Europa și America de Nord. În 2012, în Uniunea Europeană au fost estimate 84.400 de cazuri, cu 34.700 de decese corespunzătoare<sup>4</sup>. Ratele mortalității sunt stabile în majoritatea țărilor europene<sup>5</sup>, iar în România, prevalența RC în ultimii 5 ani este în jur de 5.400 de cazuri cu o incidență anuală de 2000 de cazuri<sup>6</sup>.



### *Etiologia*

Etiologia precisă a RC nu poate fi determinată cu exactitate, dar au fost făcute mai multe ipoteze cu privire la factorii de mediu, fiziologic și genetic. Cei mai frecvenți factori menționați în literatura de specialitate sunt fumatul și obezitatea. Fumatul este asociat cu o creștere a riscului de 2 ori mai mare pentru a dezvolta cancer la rinichi, acest risc fiind direct proporțional cu numărul de țigări fumate<sup>7</sup>. Obezitatea este strâns legată de apariția RC, în special în rândul femeilor<sup>8</sup>. Hipertensiunea arterială și utilizarea frecventă a analgezicelor sunt alți factori de risc pentru RC<sup>9</sup>.

### *Prezentare clinică*

Masele renale, fie chistice, fie solide, sunt detectate cel mai bine cu o tomografie cu substanță de contrast. Peste 50% dintre pacienții cu carcinom renal sunt asimptomatici și diagnosticați incidental în timpul unei tomografii computerizate a abdomenului sau a toracelui, care au fost indicate pentru simptome nu au legătură cu această afecțiune. Hematuria servește ca un semn de avertizare care necesită evaluări și imagini suplimentare care duc aplicarea la un plan de diagnostic și tratament. Triada de examinare fizică a hematuriei brute, a durerii de flanc și a masei abdominale palpabile este acum o prezentare neobișnuită și este asociată cu boala avansată<sup>10,11,12</sup>. Opțiunile de tratament includ supravegherea activă, ablația, excizia tumorii cu economie nefronică, nefrectomia și tratamentul sistemic. Predictorii unui prognostic slab includ starea funcțională slabă și apariția metastazelor. În ultimii ani, noile terapii au îmbunătățit prognosticul pentru pacienții cu boală metastatică. Medicul de familie ar trebui să fie conștient de factorii de risc (de exemplu, hipertensiunea arterială, consumul de tutun, expunerea la tricloretilenă, sindroame familiale) și de stilul de viață și modificările dietetice care pot reduce riscul apariției cancerului renal.

Peste 50% dintre pacienții cu carcinom renal sunt asimptomatici și diagnosticați incidental în timpul imagisticii toracoabdominale, indicate pentru probleme fără legătură<sup>13,14</sup>. Istoria și triada de examinare fizică a hematuriei brute, a durerii de flanc și a masei abdominale palpabile este acum o prezentare neobișnuită și este asociată cu boala avansată<sup>12,14,15</sup>. Varicocelul nereducător sau izolat pe partea dreaptă și edemul bilateral bilateral poate fi, de asemenea, simptome ale bolii avansate prin ocluzia sistemului venos testicular care se scurge direct la vena cava inferioară [ corectat]. În mod similar, edemul bilateral inferior poate apărea din ocluzia tumorală a venei cava inferioare. Aproximativ 20% dintre pacienții prezenți cu boală paraneoplasică, manifestată prin hipertensiune, hipercalcemie și policitemie<sup>13</sup>. Febra, scăderea în greutate, tusea, adenopatia și durerile osoase pot indica o boală metastatică.

### *Tratamentul*

Chirurgical tradițional sau laparoscopic, minim invaziv, efectuat prin incizii foarte mici este principalul tratament pentru majoritatea cancerului renal, deși supraveghere activă (observația) poate fi o opțiune pentru unii pacienți cu mici tumori. Pacienții care nu au indicații chirurgicale pot apela la procedura ablației, o procedură care folosește căldura sau frigul pentru a distruge formațiunea tumorală. Până în prezent, tratamentul adjuvant nu a fost dovedit a fi de ajutor după operație, deși mai multe terapii vizate au fost publicate.



Pentru boala metastatică, terapiile vizate sunt de obicei, tratamentul principal, uneori împreună cu îndepărtarea rinichiului<sup>16</sup>.

Evaluare a riscurilor. Evoluția clinică naturală variază în carcinomul renal, ceea ce a dus la dezvoltarea diferitelor modele de prognostic pentru evaluarea riscul individual al pacientului. Extensia bolii, histologie, gradare și factorii clinici au fost recunoscuți ca având valoare prognostică în carcinomul renal și poate fi utilizat în localizare sau în boala metastatică<sup>17</sup>.

Comitetul medicamentelor umane ( CHMP ) al EMA din 12-15 noiembrie 2018 a recomandat a adoptat , un aviz pozitiv pentru utilizarea Opdivo (nivolumab) și Yervoy (ipilimumab) în combinație pentru a trata carcinomul cu celule renale (cancer renal), după re-examinarea avizului negativ adoptat în iulie 2018<sup>18</sup>.

Recent, un studiu de fază III a demonstrat faptul că asocierea de DCI Nivolumab + Ipilimumab a fost superioară față de sunitinib în tratamentul pacienților cu risc intermediar/ nefavorabil. Rata de supraviețuire generală și răspunsuri obiective au fost semnificativ mai mari cu nivolumab plus ipilimumab decât cu sunitinib în rândul pacienților cu risc intermediar/ nefavorabil cu carcinom cu celule renale avansate netratate anterior<sup>19</sup>.

Costurile tratamentului pentru pacienții diagnosticați cu RC în România continuă să crească în principal datorită celor mai recente alternative terapeutice rambursate. Deoarece sarcina financiară continuă să crească, este esențial să înțelegem valoarea terapeutică a diferitelor alternative de tratament disponibile<sup>20</sup>.

Un studiu recent a avut ca obiectiv evaluarea rentabilității nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib ca medicamente de primă linie pentru pacienții cu cancer renal și cu prognostic intermediar/nefavorabil din perspectiva plătitorilor din SUA. Modelul a proiectat faptul că speranța de viață a pacienților care au primit nivolumab plus ipilimumab a fost 3,99 ani de viață, și care a fost cu 1,27 ani de viață mai mult decât pacienții care au primit sunitinib. În ceea ce privește QOL, pacienții care au primit nivolumab plus ipilimumab au obținut 2,84 QALYs; această valoare a fost cu 0,96 QALY mai mare decât la pacienții care primesc sunitinib. Utilizarea nivolumab plus ipilimumab a costat 104 072 USD suplimentar, rezultând un ICER de 82 035 dolari pe an de viață sau 108 363 dolari pe QALY în comparație cu sunitinib. În acest model, nivolumab plus ipilimumab a fost estimat a fi rentabil în comparație cu sunitinib pentru pacienți, la un prag de dorință de plată de la 100 000 USD la 150 000 USD pe QALY<sup>10</sup>.

### **3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

#### **3.1. ETM bazată beneficiul terapeutic – HAS**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a asocierii DCI Nivolumab + Ipilimumab pentru indicația „*Tratamentul de primă linie a carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți*”. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 10 iulie 2019 pentru medicamentul evaluat, beneficiul terapeutic asociat terapiei cu



asocierea de DCI Nivolumab + Ipilimumab, fiind considerat **important** de către experții francezi doar ca tratament de prima linie.

În urma analizei studiilor clinice comparative s-a considerat că asocierea prezintă beneficiu clinic moderat (ASMR III). Conform aceluiași raport, în 2018 incidența cancerului renal a fost estimată la 15.323 cazuri noi pe an (și 5589 decese). Vârsta medie de diagnostic este de 65 de ani. Forma histologică cea mai frecventă este cancerul renal cu componentă cu celule clare (85% din cazuri) iar cea de-a doua formă este forma papilară (15% din cazuri). Strategia avansată de management terapeutic se bazează pe un tratament sistemic, al cărui obiectiv este îmbunătățirea supraviețuirii generale și a calității vieții pacienților. Comparatorii enumerați de HAS sunt tratamentele recomandate ca prima linie de tratament în carcinomul renal: Votrient (Pazopanib), Proleukin (Aldesleukina), Roferon-A (Interferon alfa-2a), Avastin (Bevacizumab), Sutent (Sunitinib) și Torisel (Temsitrolimus).

Evaluarea combinației OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipilimumab) în această indicație se bazează pe un studiu randomizat, deschis, de fază III, comparativ față de sunitinib, efectuat la 1.096 de pacienți adulți cu carcinom renal avansat cu prognostic intermediar sau nefavorabil.

### 3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Raportul de evaluare aferent asocierii celor două DCI Nivolumab și DCI Ipilimumab indicat pentru tratamentul de prima linie a carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți este publicat pe site-ul instituției din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*.

Raportul cu nr. TA 581, datat 15 mai 2019, prezintă **avizul favorabil rambursării asocierii fără restricții față de RCP**, numai dacă sunt agreeate condițiile comerciale. Experții britanici au considerat sunitinib și pazopanib ca fiind comparatorii adecvați, echivalenți din punct de vedere clinic.

### 3.3 ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Raportul de evaluare publicat pe site-ul autorității competente în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția având nr. 2153/10.05.2019 prezintă **avizul favorabil rambursării** pentru asocierea de DCI Nivolumab + Ipilimumab având indicația „*Tratamentul de primă linie a carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți*”.

Supraviețuirea globală a fost semnificativ mai lungă în grupul tratat cu asocierea celor două DCI-uri comparativ cu grupul tratat cu alți inhibitori ai receptorilor tirozin kinazei, într-un studiu de fază III la pacienți cu RCC cu prognostic intermediar/nefavorabil, netratați anterior.



### 3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/G-BA

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a asocierii DCI Nivolumab + Ipilimumab cu nr A19-11 datat în 13.05.2019. Comitetul federal comun (G-BA) a însărcinat IQWiG cu evaluarea beneficiilor substanței active nivolumab potrivit art. 35a din Codul social german, cartea V. Evaluarea a avut loc în baza unui dosar întocmit de compania farmaceutică. Dosarul a fost transmis IQWiG în data de 04.02.2019.

Tabelul 1 conține chestiunile cu privire la evaluarea beneficiilor și terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA.

Tabelul 1: Chestiuni cu privire la evaluarea beneficiilor substanței ipilimumab + nivolumab

Chestiune	Indicație	Terapie comparativă adecvată <sup>a</sup>
1	adulți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat netratat anterior și prognostic intermediar (1-2 factori de risc din criteriile IMDC)	<b>bevacizumab în asociere cu interferon alfa-2a sau monoterapie cu pazopanib ori sunitinib</b>
2	adulți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat netratat anterior și prognostic nefavorabil (≥ 3 factori de risc din criteriile IMDC)	<b>temsirrolimus sau sunitinib</b>

**a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA. În cazurile în care compania farmaceutică poate alege o terapie comparativă adecvată dintre cele stabilite de G-BA, respectiva alegere a companiei farmaceutice este marcată cu caractere aldine.**  
**G-BA: Comitetul federal comun; IMDC: Baza de Date a Consorțiului Internațional pentru CCR metastazat (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); pU: companie farmaceutică.**

Compania farmaceutică ține cont de terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA și, din opțiunile prezentate, alege sunitinib pentru ambele chestiuni. Prin derogare de la cele stabilite de G-BA, compania farmaceutică tratează pacienții cu prognostic intermediar și nefavorabil împreună, într-o singură populație. Prezenta evaluare este realizată în conformitate cu cele stabilite de G-BA pentru ambele chestiuni 1 și 2.

Evaluarea se efectuează cu ajutorul obiectivelor relevante pentru pacienți în baza datelor din dosarul companiei farmaceutice. Pentru determinarea beneficiului suplimentar au fost realizate studii randomizate controlate (RCT).

Baza de date a studiului pentru chestiunile 1 și 2

Baza de date pentru evaluarea beneficiilor ipilimumab+nivolumab în comparație cu terapia comparativă adecvată este RCT CheckMate 214.

CheckMate 214 este studiu de aprobare randomizat, deschis, activ, controlat pentru compararea ipilimumab+nivolumab cu sunitinib. Studiul a inclus pacienți adulți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat cu



componentă cu celule clare, în stadiul IV potrivit Comitetului American Comun pentru Cancer (American Joint Committee on Cancer, AJCC), netratat anterior. Pacienții trebuiau să aibă o stare generală bună (status de performanță Karnofsky  $\geq 70$  %). Pacienții cu carcinom renal fără componentă cu celule clare și pacienții cu metastaze cerebrale prezente au fost excluși din studiu.

În studiu au fost incluși pacienți indiferent de prognostic. Însă au fost formulate criteriile pentru a putea diferenția pacienții cu prognostic intermediar/nefavorabil (populația-țintă a prezentei evaluări) de pacienții cu prognostic favorabil. Prin urmare, prognosticul pacienților care au prezentat cel puțin unul din următorii factori de risc pentru prognostic conform criteriilor stabilite de IMDC (Baza de Date a Consorțiului Internațional pentru CCR metastazat, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) a fost considerat intermediar/nefavorabil.

- Status de performanță Karnofsky = 70 %
- < 1 an între diagnosticare și randomizare
- nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale
- calciu (valoare corectată) mai mare decât limita inferioară a valorilor normale
- nivelul absolut al neutrofilelor peste valorile normale
- nivelul absolut al trombocitelor peste valorile normale

Dacă pacienții nu au prezentat niciunul dintre factorii de mai sus, prognosticul pacienților a fost considerat favorabil.

În total, au fost randomizați 550 de pacienți în brațul ipilimumab+nivolumab și 546 în brațul sunitinib. Randomizarea a fost realizată stratificat în funcție de regiune (SUA vs. Canada, Europa de Vest, Europa de Nord vs. restul lumii) și de scorul de prognostic IMDC de la începutul studiului (informații din sistem de dialog interactiv cu răspuns vocal [IVRS]; scăzut vs. intermediar vs. nefavorabil, definit ca 0 vs. 1 până la 2 vs. 3 până la 6 din factorii de risc IMDC).

În faza de inducție de 12 săptămâni, pacienților din grupul de intervenție al studiului li s-au administrat 1 mg/kg greutate corporală ipilimumab (intravenos pe durata a 30 de minute) în asociere cu 3 mg/kg greutate corporală nivolumab (intravenos pe durata a 60 de minute) o dată la 3 săptămâni. În faza de menținere, pacienților li s-au administrat 3 mg/kg greutate corporală nivolumab (intravenos pe durata a 60 de minute) o dată la 2 săptămâni.

Pacienții din grupul de control au primit zilnic 50 mg sunitinib, administrat pe cale orală. După 4 săptămâni de administrare continuă a substanței sunitinib au urmat 2 săptămâni de pauză.





Dozele folosite în monoterapia cu nivolumab în faza de menținere a studiului de aprobare CheckMate 214 diferă de dozele descrise în rezumatul caracteristicilor produsului. Rezumatul caracteristicilor produsului prevede, pentru monoterapia cu nivolumab în fața de menținere, administrarea unei doze de 240 mg o dată la 2 săptămâni sau de 480 mg o dată la 4 săptămâni, indiferent de greutatea corporală. De asemenea, rezumatul caracteristicilor produsului indică o durată a perfuziei de 30 de minute atât pentru doza în funcție de greutatea corporală din faza de inducție, cât și pentru doza folosită în monoterapia cu nivolumab de 240 mg din faza de menținere. Pentru comparația din prezenta evaluare se pornește totuși de la premisa că diferența privind doza de nivolumab nu are un efect relevant asupra efectelor observate.

Studiul CheckMate 214 s-a încheiat prematur după prima analiză interimară (07.08.2017). Prezenta evaluare se bazează pe cea de-a doua analiză interimară planificată din studiul CheckMate 214, din data de 06.08.2018. Analiza finală din studiul CheckMate 214 este planificată după înregistrarea a 639 de decese și nu a fost efectuată încă.

Rezultate pentru chestiunea 1: Pacienții cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat și prognostic intermediar

Pentru chestiunea 1 a prezentei evaluări (populație cu prognostic intermediar) a fost luată în considerare subpopulația din studiul CheckMate 214 care a prezentat 1 până la 2 factori de risc IMDC.

#### Potențial de denaturare

Potențialul de denaturare la nivel de studiu este clasificat ca fiind unul redus. La nivel de obiectiv, potențialul de denaturare pentru toate obiectivele, în afară de supraviețuire generală, a fost estimat ca fiind ridicat.

#### Rezultate

##### *Mortalitate*

Pentru obiectivul supraviețuire generală, se evidențiază o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament, în favoarea ipilimumab+nivolumab. Astfel, pentru acest obiectiv, rezultă un **indiciu de beneficiu suplimentar** al ipilimumab+nivolumab față de sunitinib.

##### *Morbiditate*

Pentru obiectivul simptomatologie (evaluat folosind chestionarul Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease related Symptoms [FKSI-DRS]), se evidențiază un rezultat semnificativ din punct de vedere statistic în favoarea ipilimumab+nivolumab. Pentru a verifica relevanța rezultatelor semnificative din punct



de vedere statistic, a fost luată în considerare diferența standardizată între medii (standardized mean difference, SMD) sub forma g-ului lui Hedges.

În acest caz, intervalul de încredere (KI) de 95% al SMD se află în totalitate deasupra pragului de irelevanță de 0,2. Acest lucru este interpretat ca efect relevant. Astfel, ținând cont de potențialul de denaturare, rezultă un indiciu de beneficiu suplimentar al ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib, pentru obiectivul simptomatologie (FKSI-DRS).

Pentru starea de sănătate (evaluată folosind scala analogă vizuală din chestionarul European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS]), se evidențiază o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament, în favoarea ipilimumab+nivolumab. Cu toate acestea, intervalul de încredere de 95% al SMD (g al lui Hedges) nu se află în totalitate în afara intervalului de irelevanță între -0,2 și 0,2. Astfel, de aici nu se deduce că efectul este relevant. Prin urmare, nu rezultă niciun semn de beneficiu suplimentar al terapiei ipilimumab+nivolumab față de sunitinib. Astfel, nu este dovedit niciun beneficiu suplimentar.

#### *Calitatea vieții în materie de sănătate*

Pentru obiectivul calitatea vieții în materie de sănătate (evaluat folosind chestionarul Functional Assessment of Cancer Therapy – General [FACT-G]), se evidențiază, pentru scorul total, o diferență semnificativă din punct de vedere statistic, în favoarea ipilimumab+nivolumab. În acest caz, intervalul de încredere (KI) de 95% al SMD (g al lui Hedges) se află în totalitate deasupra pragului de irelevanță de 0,2. Acest lucru este interpretat ca efect relevant. Astfel, ținând cont de potențialul de denaturare, rezultă un semn de beneficiu suplimentar al ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib, pentru obiectivul calitatea vieții în materie de sănătate (FACT-G).

#### *Rezultate cu privire la reacții adverse*

În baza metodelor de selectare a UE (evenimentelor adverse) specifice, în prezenta evaluare a fost inclus un număr mare de UE specifice. Astfel, rezultatele referitoare la obiectivele reacții adverse sunt interpretate pe scurt în continuare, iar în evaluare sunt luate în considerare efectele pozitive și negative.

În cazul obiectivelor reacții adverse, există atât avantaje, cât și dezavantaje ale ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib.

În favoarea ipilimumab+nivolumab comparativ cu sunitinib există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între brațele de tratament în cazul următoarelor UE:

- UE specifice (UE, SUE, UE foarte grave [grad 3-4 CTCAE]):
- disconfort (PT, UE);
- inflamații ale mucoaselor (PT, UE foarte grav [grad 3-4 CTCAE]);
- afecțiuni ale tractului gastrointestinal (SOC, UE);
- schimbări ale culorii părului (PT, UE);
- colorarea în galben a pielii (PT, UE);
- edem (PT, UE);
- sângerare nazală/epistaxis (PT, UE);
- tulburări ale gustului (PT, UE);
- sindromul de eritrodizestezie palmo-plantară (PT, UE foarte grav [grad 3-4 CTCAE]);
- hipertonie (PT, UE foarte grav [grad 3-4 CTCAE]);
- boli ale sângelui și ale sistemului limfatic (PT, UE foarte grav [grad 3-4 CTCAE]).

În defavoarea ipilimumab+nivolumab comparativ cu sunitinib se evidențiază diferențe semnificative între brațele de tratament în cazul:

- SUE;
- întrerupere din cauza UE;
- UE specifice (UE, SUE, UE foarte grave [grad 3-4 CTCAE]):
- boală asemănătoare cu gripa (PT, UE);
- erupție (PT, UE);
- artralgie (PT, UE);
- diaree (PT, SUE);
- prurit (PT, UE);
- mialgie (PT, UE);
- pneumonie (PT, UE foarte grav [grad 3-4 CTCAE]);
- pneumonită (PT, SUE);
- hiperglicemie (PT, UE foarte grav [grad 3-4 CTCAE]);
- boli endocrine (SOC, UE foarte grav [grad 3-4 CTCAE]).

Pentru obiectivul UE foarte grave (grad 3-4 CTCAE) nu se evidențiază nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament. Pentru obiectivul UE mediate imun nu există date utilizabile.



Per total, există semne atât de prejudiciu mai mic, cât și de prejudiciu mai mare al ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib, într-o măsură mică până la ridicată. Pentru UE specifice individuale au fost deduse indicii de prejudiciu mai mic sau mai mare. Într-o privire de ansamblu, în cazul efectelor adverse, aceste avantaje și dezavantaje ale ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib sunt echilibrate. Astfel, pentru efecte adverse, nu rezultă niciun semn de prejudiciu mai mare sau mai mic provocat de ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib; prin urmare, nu este dovedit nici un prejudiciu mai mare, nici un prejudiciu mai mic.

Rezultate pentru chestiunea 2: Pacienții cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat și prognostic nefavorabil

Pentru chestiunea 2 a prezentei evaluări (populație cu prognostic nefavorabil) a fost luată în considerare subpopulația din studiul CheckMate 214 care a prezentat 3 până la 6 factori de risc IMDC.

#### Potențial de denaturare

Potențialul de denaturare la nivel de studiu este clasificat ca fiind unul redus. La nivel de obiectiv, potențialul de denaturare pentru toate obiectivele, în afară de supraviețuire generală, a fost estimat ca fiind ridicat.

#### **Rezultate**

##### *Mortalitate*

Pentru obiectivul supraviețuire generală, se evidențiază o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament, în favoarea ipilimumab+nivolumab. Astfel, pentru acest obiectiv, rezultă un indice de beneficiu suplimentar al ipilimumab+nivolumab față de sunitinib.

##### *Morbiditate*

Pentru obiectivele simptomatologie (FKSI-DRS) și stare de sănătate (EQ-5D VAS), nu se evidențiază nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament. Prin urmare, nu rezultă niciun semn de beneficiu suplimentar al terapiei ipilimumab+nivolumab față de sunitinib. Astfel, nu este dovedit niciun beneficiu suplimentar.

##### *Calitatea vieții în materie de sănătate*

Pentru obiectivul calitatea vieții în materie de sănătate (FACT-G) nu se evidențiază nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament. Prin urmare, nu rezultă niciun semn de beneficiu suplimentar al terapiei ipilimumab+nivolumab față de sunitinib. Astfel, nu este dovedit niciun beneficiu suplimentar.

##### *Reacții adverse*



- SUE, UE foarte grave (grad  $\geq 3$  CTCAE) și întrerupere din cauza UE

Pentru obiectivele SUE, UE foarte grave (grad 3–4) și întrerupere din cauza UE nu se evidențiază nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele de tratament. Astfel, nu rezultă niciun semn de prejudiciu mai mare sau mai mic provocat de ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib; prin urmare, nu este dovedit nici un prejudiciu mai mare, nici un prejudiciu mai mic.

- UE specifice

Pentru obiectivele stomatită, inflamații ale mucoaselor, sângerare nazală, sindrom de eritrodizestezie palmo-plantară, tulburări ale gustului, afecțiuni respiratorii,

toracice și mediastinale, hipotiroidism, afecțiuni ale tractului gastrointestinal și trombocitopenie, se evidențiază diferențe semnificative din punct de vedere statistic între brațele de tratament, în favoarea ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib. Astfel, ținând cont de potențialul de denaturare, rezultă un semn de prejudiciu mai mic al ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib.

Pentru obiectivele febră, prurit și afecțiuni ale urechii și ale urechii interne se evidențiază diferențe semnificative din punct de vedere statistic între brațele de tratament, în defavoarea ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib. Astfel, ținând cont de potențialul de denaturare, pentru obiectivele individuale, rezultă câte un semn de prejudiciu mai mare al ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib.

- UE mediate imun

Pentru obiectivul UE mediate imun nu există date utilizabile.

**Probabilitatea și măsura beneficiului suplimentar, grupuri de pacienți cu beneficiu suplimentar semnificativ din punct de vedere terapeutic**

În baza rezultatelor prezentate, probabilitatea și măsura beneficiilor suplimentare ale substanței ipilimumab+nivolumab în comparație cu terapia comparativă adecvată sunt evaluate după cum urmează:

#### **Chestiune 1: Pacienții cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat și prognostic intermediar**

În ceea ce privește efectele pozitive, există un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil al ipilimumab+nivolumab pentru obiectivul supraviețuire generală, precum și un semn de beneficiu suplimentar necuantificabil pentru obiectivele calitatea vieții în materie de sănătate (FACT-G) și simptomatologie (FKSI-DRS).

În cazul reacțiilor adverse, avantajele și dezavantajele substanței ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib se compensează, astfel încât, per total, nu există niciun semn de prejudiciu mai mare sau mai mic al ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib.

Rezumând, pentru pacienții adulți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat netratat anterior și prognostic intermediar, există un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil al ipilimumab+nivolumab în comparație cu terapia comparativă adecvată.

### **Chestiune 2: Pacienții cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat și prognostic nefavorabil**

Într-o privire de ansamblu, rezultă atât efecte pozitive, cât și efecte negative cu o fiabilitate a rezultatelor diferită (indiciu sau semn) pentru ipilimumab+nivolumab în comparație cu sunitinib la pacienții cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat și prognostic nefavorabil.

Pentru obiectivul supraviețuire generală se evidențiază un indiciu de beneficiu suplimentar major. În plus, pentru o serie de obiective din categoria reacții adverse cu grade diferite de severitate, se evidențiază câte un semn de prejudiciu mai mic în măsură diferită.

În ceea ce privește efectele negative, pentru 3 obiective din categoria reacții adverse, se evidențiază câte un semn de prejudiciu mai mare în măsură diferită al ipilimumab+nivolumab față de sunitinib.

Rezumând, pentru pacienții adulți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat netratat anterior și prognostic nefavorabil, există un indiciu de beneficiu suplimentar major al ipilimumab+nivolumab în comparație cu terapia comparativă adecvată.

Tabelul 2 rezumă probabilitatea și măsura beneficiilor suplimentare ale ipilimumab+nivolumab.

Tabelul 2: Ipilimumab+nivolumab – Probabilitatea și măsura beneficiilor suplimentare

<b>Chestiune</b>	<b>Indicație</b>	<b>Terapie comparativă adecvată<sup>a</sup></b>	<b>Probabilitatea și măsura beneficiului suplimentar</b>
<b>1</b>	adulți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat netratat anterior și prognostic intermediar (1-2 factori de risc din criteriile IMDC)	bevacizumab în asocieră cu interferon alfa-2a sau monoterapie cu pazopanib ori <b>sunitinib</b>	<b>indiciu de beneficiu suplimentar considerabil<sup>b</sup></b>
<b>2</b>	adulți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat netratat anterior și prognostic nefavorabil (≥ 3 factori de risc din criteriile IMDC)	temsirrolimus sau <b>sunitinib</b>	<b>indiciu de beneficiu suplimentar major<sup>b</sup></b>



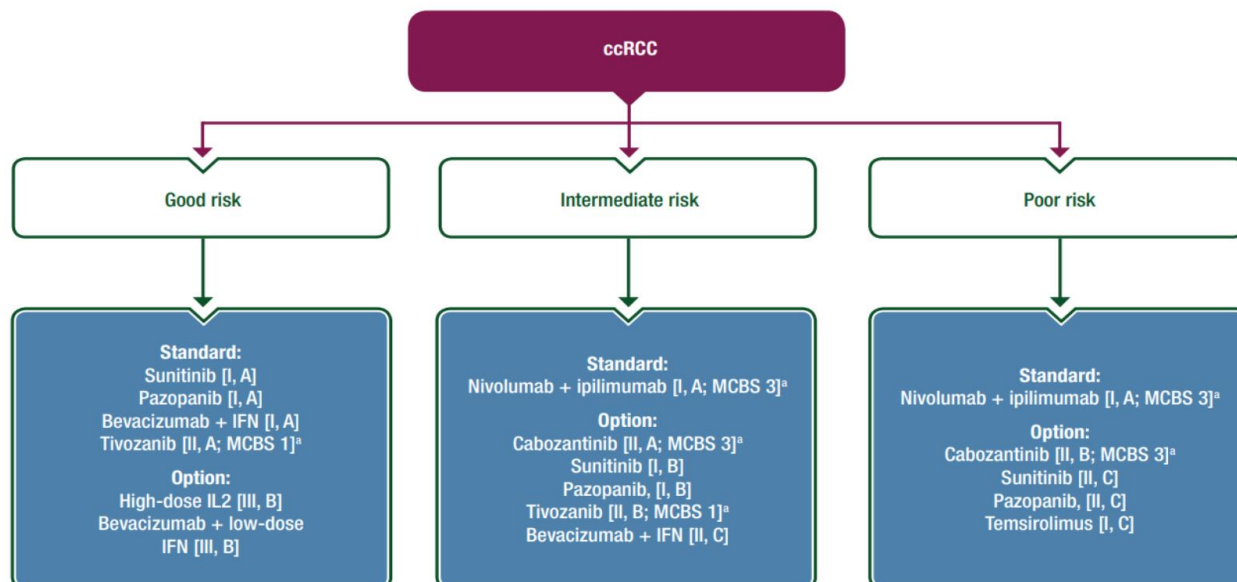
a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA. În cazurile în care compania farmaceutică poate alege o terapie comparativă adecvată dintre cele stabilite de G-BA, respectiva alegere a companiei farmaceutice este marcată cu caractere albine.

b: În studiul CheckMate 214 pe care se bazează prezenta evaluare nu au fost incluși pacienți cu carcinom renal fără componentă cu celule clare, pacienți cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat în stadiul III potrivit AJCC, pacienți cu metastaze cerebrale prezente sau pacienți cu status de performanță Karnofsky < 70 % (a se vedea 2.7.4.1). Nu este clar dacă efectele observate pot fi transferate asupra pacienților având caracteristicile descrise mai sus.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; G-BA: Comitetul federal comun; IMDC: Baza de Date a Consorțiului Internațional pentru CCR metastazat (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); pU: companie farmaceutică.

#### 4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI EUROPEAN DE ONCOLOGIE (ESMO)

Ghidul ESMO propune următorul algoritm terapeutic care poate fi folosit la pacienții cu carcinom renal:



Systemic first-line treatment of ccRCC. a ESMO-MCBS scores for new therapies/indications approved by the EMA since 1 January 2016. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee. ccRCC, clear cell renal cell carcinoma; EMA, European Medicines Agency; ESMO-MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; IFN, interferon; IL2, interleukin 2; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale.

#### 5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, asocierea de DCI Nivolumab + Ipilimumab este compensat în **9** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Cipru, Danemarca, Finlanda, Germania, Malta, Slovenia, Suedia, Marea Britanie.



## 6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1. HAS – a publicat raportul de evaluare cu beneficiu terapeutic important</b>	<b>15</b>	
<b>1.2. NICE– a publicat raportul de evaluare fără restricții fata de RCP SMC –a publicat raportul de evaluare fără restricții fata de RCP</b>	<b>15</b>	<b>65</b>
<b>1.3. IQWiG– a publicat raportul de evaluare fără restricții fata de RCP GB-A – nu a fost publicat raportul de evaluare</b>	<b>15</b>	
<b>2. Statutul de compensare al medicamentului în statele membre ale UE - 9 state</b>	<b>20</b>	

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, asocierea de DCI *Nivolumab + Ipilimumab* 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.*

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm întocmirea protocolului terapeutic pentru asocierea de DCI *Nivolumab +Ipilimumab* având indicația „*Tratamentul de primă linie a carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți*”.

### REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. RCP - [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423147660/anx\\_147660\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200423147660/anx_147660_ro.pdf)
2. Gupta K, Miller JD, Li JZ și colab. *Sarcina epidemiologică și socioeconomică a carcinomului cu celule renale metastatice (mRCC): o revizuire a literaturii. Tratamentul cancerului Rev.* 2008; 34
3. Institut, National Cancer SEER. [Interactiv] mai 2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, și colab. *Modele de incidență și mortalitate a cancerului în Europa: estimări pentru 40 de țări în 2012.* Eur J Cancer . 2013; 49
5. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. *Variații și tendințe internaționale în incidența și mortalitatea carcinomului cu celule renale.* Eur Urol. 2015; 67
6. Organizare, Agenția Internațională pentru Sănătate Mondială pentru Cercetarea Cancerului. Rac astăzi . OMS, mai2018.[http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?mode=cancer&modepopulationcwho&population=642&sex=0&cancer=29&type=2&statistic=2&prevalence=1&color\\_palette=default](http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?mode=cancer&modepopulationcwho&population=642&sex=0&cancer=29&type=2&statistic=2&prevalence=1&color_palette=default)
7. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. *Carcinomul cu celule renale în legătură cu fumatul de țigară: meta-analiză a 24 de studii.* Int J Rac . 2005; 114
8. van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeneij LA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. *Relația de înălțime, masa corporală, aportul de energie și activitatea fizică cu riscul de carcinom cu celule renale: rezultă din studiul de cohortă olandez.* Am J Epidemiol . 2004; 160
9. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. *Hipertensiune, terapie antihipertensivă și cancer de celule renale: o meta-analiză.* Curr Drug Saf . 2007; 2



10. XiaoMin Wan, YuCong Zhang, ChongQing Tan, XiaoHui Zeng, și LiuBao Peng *Prima linie Nivolumab Plus Ipilimumab vs Sunitinib pentru carcinomul cu celule renale metastatice* JAMA Oncol . 2019 Apr; 5 : 491–496.
11. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. *Renal cell carcinoma guideline*. Eur Urol. 2007;51:1502-1510.
12. Cohen HT, McGovern FJ. *Renal-cell carcinoma*. N Engl J Med. 2005; 353(23):2477-2490
13. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. *Guideline for management of the clinical T1 renal mass*. 2009;182:1271-1279.
14. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, et al. *Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria*. Mayo Clin Proc. 2013;88:129-138.
15. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. *Renal cell carcinoma guideline*. Eur Urol. 2007;51:1502-1510.
16. Societatea Americană de Cancer. *Fapte și cifre despre cancer 2016*. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>
17. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA et al. *The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours*. Eur Urol 2016; 70(1): 93–105.
18. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-12-15-november-2018>
19. Robert J Motzer, Nizar M Tannir, David F McDermott, Osvaldo Arén Frontera, Bohuslav Melichar, Toni K Choueiri, Elizabeth R Plimack, Philippe Barthélémy, Camillo Porta, Saby George, Thomas Powles, Frede Donskov, Victoria Neiman, Christian K Kollmannsberger, Pamela Salman, Howard Gurney, Robert Hawkins, Alain Ravaud, Marc-Oliver Grimm, Sergio Bracarda, Carlos H Barrios, Yoshihiko Tomita, Daniel Castellano, Brian I Rini, Allen C Chen, Sabeen Mekan, M Brent McHenry, Megan Wind-Rotolo, Justin Doan, Padmanee Sharma, Hans J Hammers, Bernard Escudier, *CheckMate Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib în carcinomul celular renal avansat*, N Engl J Med . 2018 5 aprilie; 378 (14): 1277-1290.
20. Alin Liviu Preda, Dana Galieta Mincă *Analiza cost-eficiență a tratamentului pentru carcinomul renal metastatic în România* J Med Life . 2018 Oct-Dec; 11 (4): 306–311

Raport finalizat in data de: 25.05.2020

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**