



**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**

**DCI: NIVOLUMABUM**

### **INDICAȚIA:**

**In monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă**

Data depunerii dosarului	11.03.2019
Numărul dosarului	21778

**Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Nivolumabum  
1.2. DC: Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1.3 Cod ATC: J05AX12  
1.4 Data eliberării APP: 23 noiembrie 2016  
1.5. Deținătorul de APP: BRISTOL MYERS SQUIBB Pharma EEIG – Marea Britanie  
1.6. Tip DCI: cunoscut  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	i.v.
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticla de tip 1 x 10ml concentrat pt sol. perf. (100 mg nivolumab) Cutie cu 1 flacon din sticla de tip 1 x 4 ml concentrat pt sol. perf. (40 mg nivolumab)

- 1.8 Preț actualizat conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468/2018

Prețul pentru Opdivo

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

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă.	3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.	Durata maxima a tratamentului este 12 luni.

*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 NSCLC, SCCHN, care urmează tratament adjuvant pentru melanom și 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).

## 2. CREAREA ADRESABILITĂȚII PENTRU PACIENȚI

Incepând din luna mai 2017, Opdivo este compensat condiționat, printr-un contract cost-volum încheiat cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate, având indicația: „în monoterapie, pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți ».

În luna iulie 2018, Rezumatul Caracteristicilor Produsului Opdivo a fost actualizat prin adăugarea indicației de melanom adjuvant astfel: « tratament adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă ».

Indicația compensată actual nu se adresează pacienților cu melanom extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la care s-a efectuat rezecție completă.

## 3. NOTIUNI GENERALE PRIVIND TRATAMENTUL MELANOMULUI

Melanomul este o tumoră malignă a melanocitelor (American Cancer Society 2016, Institutul Național al Cancerului din 2002) care provine din mutații asociate expunerii la ultraviolete sau mostenite (Anna 2007, High 2007). Este cea mai gravă formă de cancer de piele datorită tendinței sale de metastazare. (Asociația Britanică a Dermatologilor 2016). Boala afectează în mod special tinerii, cu 58,5% din cele 70,230 de cazuri diagnosticate în SUA în 2011 sub vârsta de 64 de ani (Davar 2012).



Rezecția chirurgicală este principala metodă de a gestiona boala în stadiu incipient, atât timp cât nu apare recurența. Din păcate, pacienții cu stadii avansate de melanom se confruntă cu un risc ridicat de recurență, cu o rată de recurență la 5 ani de 37% pentru stadiul IIIA, de 68% pentru stadiul IIIB și de 89% pentru stadiul IIIC (Balch 2009, Romano 2010). Mai mult, melanomul recurent poate metastaza la distanță (Romano 2010). În lipsa tratamentului, supraviețuirea este limitată la 6-9 luni, ceea ce impune găsirea unei soluții pentru ca pacientul să beneficieze nu numai de o perioadă fără progresia bolii cât mai mare, dar și oprirea progresiei către stadiul IV.

Scopul principal al terapiei adjuvante în melanom este de a reduce riscul de recurență și de a îmbunătăți supraviețuirea globală (SG) la pacienții care au suferit o rezecție chirurgicală completă, dar care sunt considerați a avea un risc ridicat de recurență a bolii. Ghidurile naționale recomandă tratamentul cu interferon alfa-2b sau urmărirea evoluției bolii.

Interferonul alfa este primul agent utilizat ca adjuvant care a demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii fără recidivă la pacienții cu melanom; a fost aprobat de FDA în 1996 și se recomandă în stadiul III AJCC (American Joint Committee on Cancer).

Terapia adjuvantă cu interferon a reprezentat subiectul unui număr mare de studii cu privire la stabilirea regimurilor terapeutice optime; fără dovezi clare în ceea ce privește beneficiile asupra supraviețuirii generale, cu efecte adverse semnificative care au necesitat scăderea dozei de interferon administrate și au determinat scăderea calității vieții pacienților.

Absența terapiei prin aplicarea tehnicii „watch and wait” supune pacienții la un risc semnificativ de progresie a bolii. Pacienții cu melanom rezecat în stadiul III, care au fost urmăriți fără tratament suplimentar, au avut o supraviețuire relativ scăzută fără recidivă la 5 ani (RFS) de 50-63%, 26-32% și 11-12%, respectiv pentru stadiul rezecat IIIA, IIIB, IIIC (Rutkowski 2014). Tratamentele adjuvante existente pentru melanom au limitări semnificative.

Pacienții care trăiesc cu boala se pot confrunța cu o scădere substanțială a calității vieții (HRQoL), în timpul tratamentului adjuvant și în următoarele faze după terminarea tratamentului (Cornish 2009).

Actualizările recente ale ghidului NCCN 2018 recomandă monoterapia cu Opdivo, în doza de 3mg/kg corp, la fiecare două săptămâni, cu durata maximă de tratament de 12 luni.

Siguranța și eficacitatea nivolumab 3 mg/kg în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu melanom rezecat complet au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA209238).

Studiul a înrolat pacienți adulți, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1, cu melanom în stadiul IIIB/C sau în stadiul IV (conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 7-a) confirmat histologic și rezecat chirurgical complet. Conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a, aceste stadii corespund pacienților cu melanom extins la ganglionii limfatici sau metastazat.

Opdivo a demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii fără recurență a bolii în procent de 66% la 18 luni și de 63% la 24 luni, versus comparatorul activ.



Calitatea vieții (QoL, quality of life) s-a menținut stabilă și aproape de valorile inițiale pe parcursul tratamentului cu nivolumab, conform evaluării efectuate utilizând chestionare valide și fiabile precum chestionarul QLQ-C30 al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer) și indicele de utilitate și scala vizuală analogă (VAS, Visual Analog Scale) ale chestionarului EQ-5D.

Faptul ca Opdivo si-a dovedit eficacitatea ca terapie adjuvantă reprezintă un progres semnificativ pentru pacienții cu melanom malign ce pot primi tratament încă din stadiul III întârziind sau chiar eliminând recurența și progresia către stadiul IV care s-ar fi produs într-un procent mare. Prin adăugarea indicației de adjuvantă, Opdivo se adresează aceleiași segment populațional care ar fi ajuns oricum în stadiul IV numai că acum este tratat în stadiul III cu rezultate foarte încurajatoare. Medicii oncologi consultați de Scottish Medical Consortium, autoritate de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția consideră că utilizarea Opdivo ca terapie adjuvantă în stadiul III întrunește criteriile de medicament orfan, întrucât în Scoția nu este aprobată pentru rambursare utilizarea interferonului ca terapie adjuvantă.

De asemenea, costurile necesare tratamentului, tind să crească odată cu evoluția bolii, orice intervenție terapeutică în stadiu incipient reprezentând o scădere a riscului de recidivă și a progresiei către stadiul IV. Practic, administrarea Opdivo în adjuvantă aduce un beneficiu și în ceea ce privește alocarea bugetului necesar tratamentului într-un stadiu precoce al bolii, atunci când beneficiul clinic este crescut și riscul de recurență scade semnificativ.

Prin mutarea/adăugarea indicației „*pentru tratamentul adjuvant la pacienții cu melanom extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă*”, se rezolvă lipsa accesului la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.

#### **4. TRATAMENTUL MELANOMULUI MALIGN CU NIVOLUMAB RAMBURSAT IN PREZENT IN ROMANIA**

Prevederile Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 actualizat privind tratamentul cu nivolumab sunt prezentate în cele ce urmează:

##### **1. Indicație:** Melanomul malign

###### **I. Indicații:**

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

###### **II. Criterii de includere**



**A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici**

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în

stadiile IIIC sau IV de boală

- Status de performanță ECOG 0-2\*
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără

corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\* (\* vezi observația de mai jos)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

**B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici**

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în

stadiile IIIC sau IV de boală

- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără

corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)

La inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.)
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab\*)
  - Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
  - Insuficiența hepatică severă\*)
  - Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie\*)
  - Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)

\*) Observație:



Pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boală inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absență după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiența hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

#### **IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

#### **Doze, tehnică administrare, valabilitate:**

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienții pentru care Nivolumab la inițiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau

- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

#### **Grupe speciale de pacienți:**

Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

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

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

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 x limita



superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 x LSVN și orice valoare a transaminazelor).

#### **Modificarea dozei:**

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia, reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

#### **VI. Efecte secundare**

##### **Managementul efectelor secundare mediate imun**

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 10\%$ ; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidența): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie.

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidența): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie





(inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală.

*Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun*

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

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- **Colită mediată imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doză de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- **Hepatită mediată imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua



administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Endocrinopatii mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.



În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- Erupecii cutanate mediate imun În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupecii cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

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

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

#### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.



- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

### VIII. Prescriptori

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

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

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, Opdivo este compensat în tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă, în 14 state membre UE: Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Malta, Marea Britanie, Olanda, Spania, Suedia și Ungaria.

## 6. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

- **Creare adresabilitate pacienți** – pacienți cu melanom extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la care s-a efectuat rezecție completă
- **Nivel de compensare similar** – Medicamentul cu DCI Nivolumabum, DC Opdivo este inclus în H.G. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3 Programul Național de Oncologie, poziția 111, notat cu semnul omega (specific contractelor cost-volum).
- **Dovada compensării în statele membre UE:** Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Malta, Marea Britanie, Olanda, Spania, Suedia și Ungaria.

## 7. CONCLUZII



Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI Nivolumabum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adaugare** automata in *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 actualizarea Ordinului Ministrului Sanatatii si al Presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Nivolumabum** cu indicația: „In monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă”.

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