



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIA: în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți

Data depunerii dosarului

28.08.2023

Număr dosar

26803

Actualizare protocol terapeutic – adăugare grup populațional



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Nivolumabum
1.2. DC: Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: L01FF01
1.4. Data primei autorizări: 19 iunie 2015
1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda
1.6. Tip DCI: cunoscută
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. Perf.)	6587,95 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică pe cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. Perf.)	6587,95 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10 ml (100 mg conc. pt. sol. Perf.)	5451,28 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică pe cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10 ml (100 mg conc. pt. sol. Perf.)	5451,28 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. Perf.	2161,02 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitate terapeutică pe cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. Perf.	2161,02 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.	Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină	Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Informații suplimentare din RCP

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (\geq 65 ani) .

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).

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Nivolumabum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3 "Programul Național de Oncologie, poziția 127 notat cu simbolul „**1” care menționează că prescrierea se face pe baza protocoalelor



terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic corespunzător **indicației rambursate** a medicamentului cu DCI NIVOLUMABUM și DCI OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă referitoare la tratamentul cancerului esofagian sau de jonctiune eso-gastrică, aprobat conform OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 147 cod (L01XC17): DCI Nivolumabum

I. Indicații.

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de jonctiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani,
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al jonctiunii eso-gastrice sau esofagian
 - Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezeecție completă).
- **Stadiul II definit prin:**
 - o IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
 - o IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
- **Stadiu III definit prin:**
 - o IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
 - o IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
 - o IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
- **Categoriile T și N fiind definite astfel:**
 - o T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
 - T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
 - T1b tumora invadează submucoasa
 - o T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
 - o T3 tumora invadează seroasa stomacului
 - o T4 tumora a depășit seroasa stomacului și este împărțită în T4a și T4b:
 - T4a tumora a depășit seroasa stomacului
 - T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
 - o N0 nu există ganglioni limfatici invadați.
 - o N1 - 1 - 2 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - o N2 - 3 - 6 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - o N3 este împărțit în N3a și N3b:
 - N3a - 7 - 15 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.
- **Ganglioni regionali pentru stomac sunt considerate următoarele stații ganglionare:**
 - o **Inferior (dreapta) gastrici,**
 - Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric și infrapiloric), Pancreatico-duodenali
 - o **Splenic**



- Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici

o Superior (stânga) gastric

- Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni

o Perigastric, NOS

o Celiaci

o Hepatici

• **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele stații ganglionare:

Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică

• Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic - clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:

o Intervenție chirurgicală radicală - rezecție R0: minim 1 mm de marginile de rezecție proximală, distală sau circumferențială.

o Boală patologică reziduală (absența unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii și a ganglionilor limfatici cel puțin ypT1 și/sau ypN1 în piesele de rezecție

• Scor de performanță ECOG de 0 sau 1

• Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

• Pacienta care este însărcinată sau care alăptează

• **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

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

1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)

2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison*)

3. Boala interstițială pulmonară simptomatică*)

4. Insuficiența hepatică severă*)

5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie*)

Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometastatică), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus - punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

• Evaluare clinică, imagistică și endoscopică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică și endoscopică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 - 8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate



- Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):
 - o Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos, **pentru primele 16 săptămâni**, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.

- o Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni

- Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg

- Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.

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).

- 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 $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

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

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

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

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

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.

- Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.

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

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

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

- **Pneumonită mediată imun**

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

- **Colită mediată imun**

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

- **Hepatită mediată imun**

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

- **Nefrită sau disfuncție renală mediată imun**

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

- **Endocrinopatii mediate imun**

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

- **Reacții adverse cutanate mediate imun**

Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală.

Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentului cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

- **Alte reacții adverse mediate imun**

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

Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

- **Reacții legate de administrarea perfuziei**

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- **Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.**

• **Tratamentul cu intenție de adjuvanță se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.**



- *Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol*
- *Decizia medicului sau a pacientului*

VIII. Prescriptori

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populational nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la Ordinul 861/2014 .

Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum prin includerea unui grup populațional nou. **Noul grup populațional pentru care a fost solicitată evaluarea este reprezentat de pacienții adulți cu carcinom scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, pentru care tratamentul cu nivolumab + chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină reprezintă linia 1 de terapie.**

Referitor la solicitarea Bristol-Myers, **DETM face următoarele precizări:**

Ghidul de practică clinică ESMO 2022 pentru diagnostic, tratament și urmărire al cancerului esofagian (2) prezintă 2 algoritmi de tratament în funcție de caracteristicile și severitatea bolii, precum și scopul tratamentului, respectiv:

1. algoritmul de tratament pentru cancerul esofagian rezecabil local/locoregional și de joncțiune eso-gastrică (OGJ), ce cuprinde **populația de pacienți cu stadiul incipient de boală, eligibili pentru rezecția chirurgicală, precum și populația de pacienți cu boală avansată local, rezecabilă [carcinom scuamos (SCC), adenocarcinom esofagian (AC) și OGJ], care au fost tratați anterior în context neoadjuvant și pentru care tratamentul cu nivolumab este indicat în context adjuvant, după rezecția chirurgicală (Fig.1)**
2. algoritmul de tratament pentru carcinomul scuamos esofagian (SCC) avansat/metastatic, nerezecabil, ce cuprinde **populația de pacienți cu SCC avansat/metastatic sau recurent, care nu sunt eligibili pentru rezecția chirurgicală și pentru care nivolumab este indicat ca terapie cu intenție curativă, ca primă linie de tratament sau ca linia a 2-a (Fig.2).**

Pe baza argumentelor prezentate anterior, DETM consideră că grupul populațional care face obiectul solicitării de adăugare în Listă, poate fi încadrat în populația de pacienți din algoritmul 2 de tratament.

Prin urmare, **acest grup populațional nu poate fi adăugat indicației rambursate necondiționat**, conform protocolului terapeutic prezentat anterior, care face referire la populația de pacienți din algoritmul 1 de tratament, pentru care este indicat tratamentul cu nivolumab în context adjuvant, după chimioterapie neoadjuvantă și rezecție chirurgicală.

În acest context, DETM consideră că acest grup populațional poate fi adăugat indicației evaluate conform deciziei Președintelui ANMDMR nr.90/25.01.2024 de **inclușdere condiționată** în Listă, cu referire la **populația de pacienți cu carcinom scuamos esofagian (SCC) avansat/metastatic sau recurent, nerezecabil, pentru care nivolumab este indicat ca terapie cu intenție curativă**.

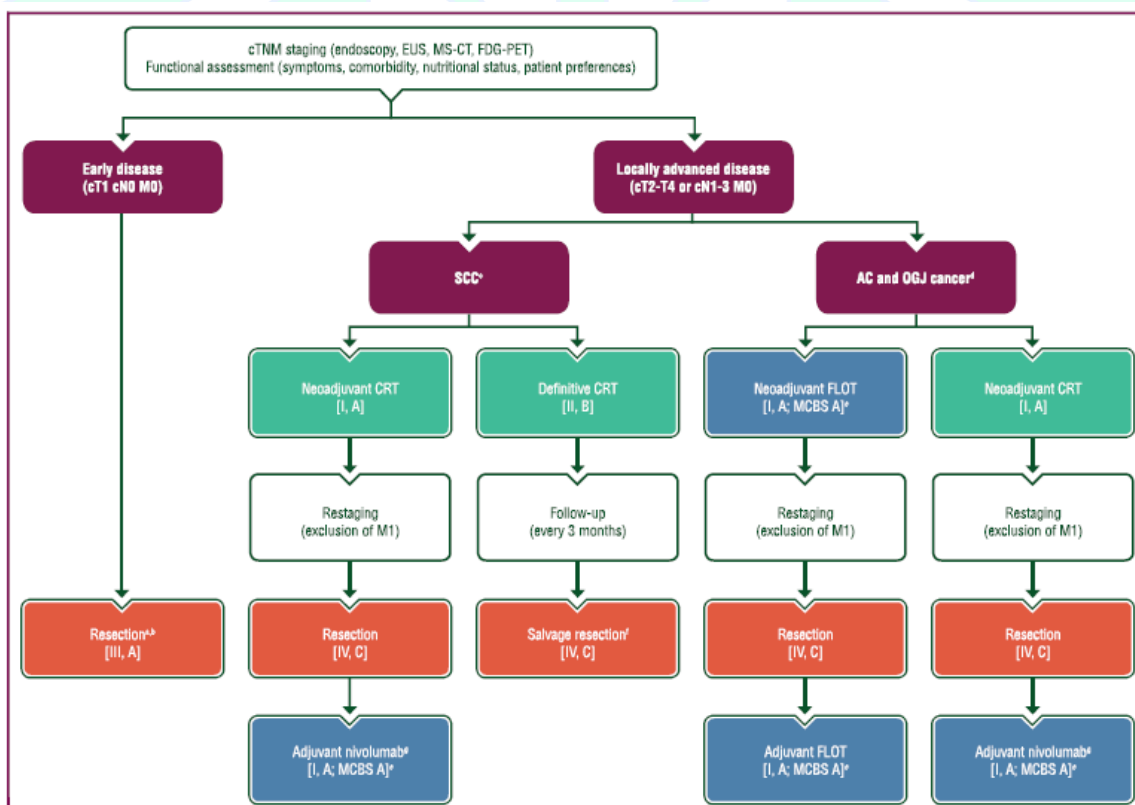


Figure 1. Treatment algorithm for local/locoregional resectable oesophageal and OGJ cancer.

Purple: general categories or stratification; red: surgery; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.

AC, adenocarcinoma; ChT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; cTNM, clinical tumour—node—metastasis; EMA, European Medicines Agency; EUS, endoscopic ultrasound; FDA, Food and Drug Administration; FDG—PET, [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose—positron emission tomography; FLOT, 5-fluorouracil—leucovorin—oxaliplatin—docetaxel; GoR, grade of recommendation; LoE, level of evidence; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Score; MS-CT, multislice-computed tomography; OGJ, oesophagogastric junction; OS, overall survival; RT, radiotherapy; SCC, squamous-cell carcinoma.

^aCriteria for endoscopic instead of surgical resection are specified in the text.

^bFor patients unable or unwilling to undergo surgery, combined CRT is superior to RT alone.

^cEvidence suggests that neoadjuvant CRT followed by surgery and definitive CRT is equally effective with regard to OS. Oesophageal surgery should be carried out in experienced (high-volume) centres only. For patients not willing to undergo oesophageal surgery or who are medically unfit for major surgery, definitive CRT should be preferred. Even many experienced centres prefer definitive CRT for oesophageal tumours with a very proximal/cervical location.

^dSufficient evidence supports the use of perioperative ChT as well as neoadjuvant CRT. Both standards can be recommended with an equal LoE/GoR [I, A]. Several ongoing studies in Europe are comparing both modalities. Inclusion of patients in one of these studies is encouraged. Some centres prefer neoadjuvant CRT for tumours of the oesophagus and OGJ type I or II according to Siewert's classification, while they use perioperative ChT for OGJ type III or II, but this is only a pragmatic solution not currently supported by scientific evidence.

^eESMO-MCBS v1.1⁹¹ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^fThis is optional in the case of incomplete response to CRT or local relapse and should only be carried out in selected patients and experienced centres [IV, C].

^gWith residual vital tumour in the resection specimen.

Figura 1. Algoritmul de tratament pentru cancerul esofagian local/locoregional rezecabil și cancerul OGJ

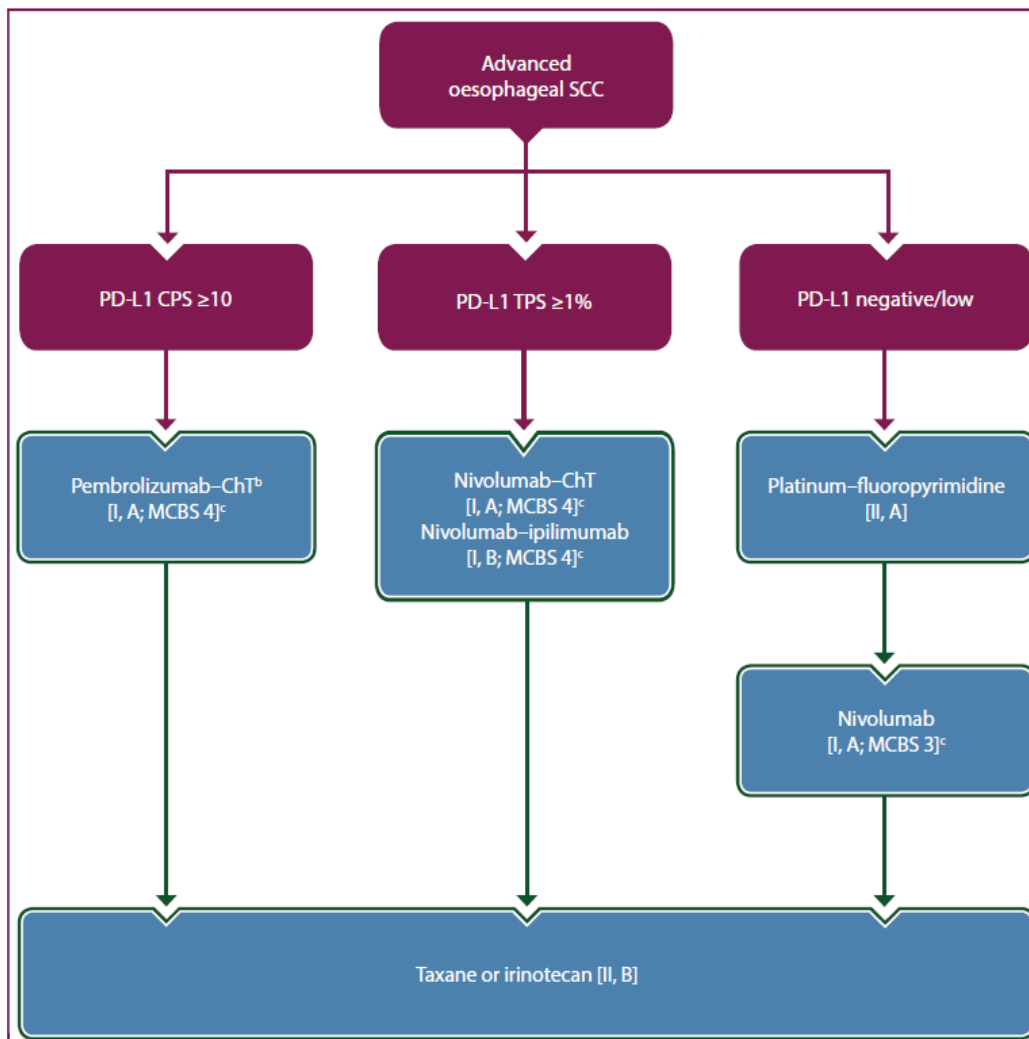


Figure 2. Treatment algorithm for advanced oesophageal SCC.^a

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy. AC, adenocarcinoma; ChT, chemotherapy; CPG, Clinical Practice Guideline; CPS, combined positive score; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Score; OGJ, oesophagogastric junction; PD-L1, programmed death-ligand 1; SCC, squamous-cell carcinoma; TPS, tumour proportion score.

^aFor treatment of oesophageal AC and OGJ cancer, see the ESMO CPG for gastric cancer.²⁶

^bEMA approval is for tumours with PD-L1 CPS ≥ 10 , FDA approval is irrespective of PD-L1 expression.

^cESMO-MCBS v1.1³¹ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

Figura 2. Algoritm de tratament pentru cancerul scuamos esofagian (SCC) avansat

3. CREAREA ADRESABILITĂȚII PENTRU PACIENȚI

Cancerul esofagian - caracteristicile bolii, epidemiologie

Cancerul esofagian (OC) reprezintă al optulea cel mai frecvent cancer și a șasea cea mai frecventă cauză de deces la nivel mondial, cu aproximativ 604.100 de cazuri noi (3,1% din toate tipurile de cancer) și 544.076 decese prin cancer (5,5% din toate decesele cauzate de cancer) (GLOBOCAN 2020). În UE, cancerul esofagian reprezintă al 19-lea cel mai frecvent cancer (1,2% dintre toate cancerurile noi), deși variabilitatea între țări este mare și poate

reflecta prevalența diferită a factorilor de risc, precum și utilizarea metodelor de screening și diagnostic. Aproximativ 53.000 de cazuri noi de OC au fost înregistrate în Europa în 2020.

Epidemiologie și etiologie

Cele două tipuri histologice distincte de OC sunt carcinomul cu celule scuamoase (OSCC) și adenocarcinomul (OAC). La nivel global, OSCC rămâne subtipul histologic predominant (aproximativ 90% din totalul cazurilor, dar aproximativ 65% în majoritatea țărilor europene); cu toate acestea, incidența OSCC a scăzut, în timp ce incidența OAC a crescut rapid, în special în Europa de Vest, America de Nord și Australia. OSCC continuă să fie cel mai frecvent OC în Asia. Ratele de mortalitate asociate cu OAC sunt în creștere și le-au depășit pe cele ale OSCC în mai multe regiuni din UE.

Carcinomul esofagian este rar la tineri și crește în incidență odată cu vârsta, atingând vârful în deceniile șapte și opt de viață. OAC este de trei până la patru ori mai frecvent la bărbați decât la femei, în timp ce distribuția pe sexe este mai egală pentru OSCC. Principalii factori de risc pentru OSCC în țările occidentale sunt fumatul și consumul de alcool, în timp ce OAC apare predominant la pacienții cu boală cronică de reflux gastro-esofagian și riscul acestora este corelat cu indicele de masă corporală al pacientului, cu un risc mai mare pentru persoanele obeze.

Consumul de alcool, fumatul și statutul socio-economic precar reprezintă factori majori de risc pentru OSCC. Diferențele de expunere la factori de risc comuni bine stabiliți, cum ar fi fumatul și alcoolul, polimorfismul genetic în genele metabolismului alcoolului și diferitele niveluri de expunere la factorii de risc suspectați, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice, pot contribui la diferențele regionale observate în incidența OSCC.

Biologia moleculară a OSCC nu este încă pe deplin înțeleasă. Analizele moleculare ale OAC efectuate de Programul Atlas al genomului cancerului (TCGA) au arătat că OSCC este diferit din punct de vedere molecular de OAC. Pe baza acestor analize, OSCC are o asemănare mai evidentă cu alte tumori scuamoase precum carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului (SCCHN) decât cu OAC și, în consecință, OAC se aseamănă mai mult cu cancerul gastric decât cu OSCC. Carcinoamele cu celule scuamoase sunt diferite de adenocarcinoame în ceea ce privește alterările genetice, expresia genelor și profilurile de metilare ale ADN-ului. Au fost observate modificări frecvente ale regulatorilor ciclului celular, căilor RTK/RAS/PI(3)K și enzimelor de modificare a cromatinei în OSCC și modelele au fost diferite de cele ale OAC.

Eficacitate și siguranță clinică - Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, comparativ cu chimioterapie, și cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie, ca primă linie de tratament (CA209648)

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu ipilimumab și a tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie au fost evaluate într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, deschis (CA209648). Studiul a înrolat pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani sau peste) cu OSCC avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, netratat anterior. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1, iar



expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Pacienții trebuiau să prezinte carcinom scuamos sau carcinom adenoscuamos de esofag, care nu se pretează la chimioradiație și/sau intervenție chirurgicală. A fost permisă terapia adjuvantă, neoadjuvantă sau definitivă anterioară, cu chimioterapie, radioterapie sau chimioradioterapie, dacă s-a administrat ca parte a regimului cu scop curativ înainte de înrolarea în studiu. Pacienții care aveau scor inițial de performanță ≥ 2 , cei care aveau metastaze cerebrale care au fost simptomatice, cei cu boală autoimună activă, cei care utilizau terapie sistemică cu corticosteroizi sau imunosupresoare, sau pacienții cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul PD-L1 al celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ sau nedeterminat), regiunea geografică (Asia de est, comparativ cu restul Asiei, comparativ cu restul lumii), statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1) și de numărul de organe cu metastaze (≤ 1 comparativ cu ≥ 2).

În total, 970 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu ipilimumab ($n = 325$), nivolumab în asociere cu chimioterapie ($n = 321$), sau chimioterapie ($n = 324$). Dintre aceștia, 473 pacienți au avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, 158 în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și 157 în brațul cu chimioterapie. Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab li s-a administrat nivolumab 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni, iar **pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie li s-a administrat nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni în ziua 1 și ziua 15, fluorouracil 800 mg/m² /zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni).** Pacienților din brațul cu chimioterapie li s-a administrat fluorouracil 800 mg/m² /zi administrat intravenos în ziua 1 până la ziua 5 (timp de 5 zile), și cisplatin 80 mg/m² administrat intravenos în ziua 1 (a unui ciclu de 4 săptămâni). **Tratamentul a continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni de la începerea acestuia.** Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu ipilimumab care au oprit terapia asociată ca urmare a unei reacții adverse asociate cu ipilimumab li s-a permis continuarea administrării nivolumab în monoterapie. La pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie la care s-a oprit fie administrarea fluorouracil și/sau administrarea cisplatin, s-a permis continuarea administrării altor componente ale regimului de tratament.

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. La pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 26-85), 8,2% având vârsta ≥ 75 ani, 81,8% dintre pacienți au fost de sex masculin, 73,1% au fost asiatici, iar 23,3% au fost caucazieni. Pacienții au avut carcinom scuamos (98,9%) sau carcinom adenoscuamos (1,1%) la nivelul esofagului, cu confirmare histologică. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (45,2%) sau 1 (54,8%).

Nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu chimioterapie

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP (conform evaluării de către BICR) și SG, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Parametrii secundari, conform analizei ierarhice predefinite, au inclus SG, SFP (conform evaluării de către BICR) și RRO (conform evaluării de către BICR) la toți pacienții randomizați. Evaluările tumorale, conform RECIST v1.1, au fost efectuate la fiecare 6 săptămâni până în săptămâna 48 inclusiv, iar ulterior la fiecare 12 săptămâni.

La analiza primară predefinită, cu o perioadă minimă de monitorizare de 12,9 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG și a SFP în cazul pacienților cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel nr.1. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648) la care s-a administrat nivolumab + ChT comparativ cu ChT

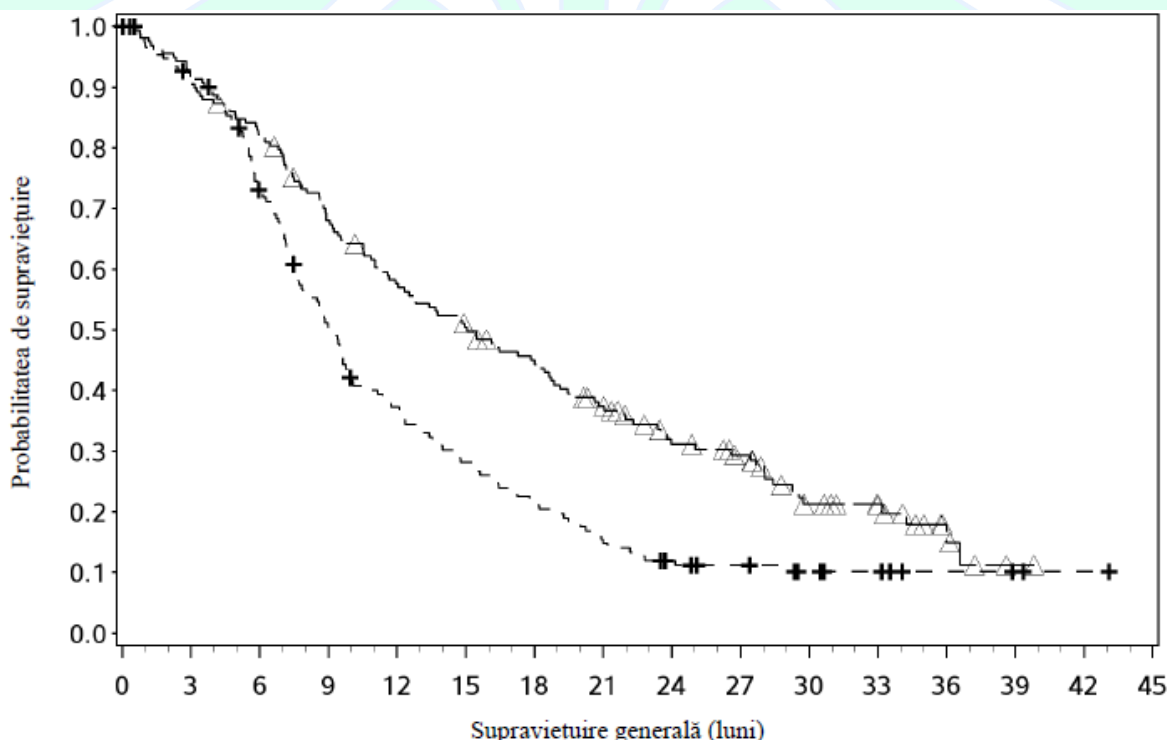
	nivolumab + chimioterapie (n = 158)	chimioterapie^a (n = 157)
Supraviețuirea generală		
Evenimente	98 (62,0%)	121 (77,1%)
Riscul relativ (ÎI 99,5%) ^b		0,54 (0,37, 0,80)
Valoarea p ^c		< 0,0001
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	15,44 (11,93, 19,52)	9,07 (7,69, 9,95)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni ^d	58,0 (49,8, 65,3)	37,1 (29,2, 44,9)
Supraviețuirea fără progresia bolii^e		
Evenimente	117 (74,1%)	100 (63,7%)
Riscul relativ (ÎI 98,5%) ^b		0,65 (0,46, 0,92)
Valoarea p ^c		0,0023
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	6,93 (5,68, 8,34)	4,44 (2,89, 5,82)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni ^d	25,4 (18,2, 33,2)	10,5 (4,7, 18,8)
Rata generală de răspuns, n (%)^e		
(ÎI 95%)	84 (53,2) (45,1, 61,1)	31 (19,7) (13,8, 26,8)
Răspuns complet	26 (16,5)	8 (5,1)
Răspuns parțial	58 (36,7)	23 (14,6)
Durata răspunsului^e		
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni) ^d	8,38 (6,90, 12,35)	5,68 (4,40, 8,67)
Interval	1,4 ⁺ , 34,6	1,4 ⁺ , 31,8 ⁺

- ^a Fluorouracil și cisplatin
^b Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.
^c Bazat pe test log-rank stratificat, bilateral.
^d Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.
^e Conform evaluării de către BICR.

La o analiză actualizată descriptivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, s-a observat că îmbunătățirea SG a fost constantă cu analiza primară. SG mediană a fost de 15,05 luni (ÎI 95%: 11,93, 18,63) pentru

tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 9,07 luni (Î 95%: 7,69, 10,02) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,59; Î 95%: 0,46, 0,76). SFP mediană a fost de 6,93 luni (Î 95%: 5,68, 8,35) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 4,44 luni (Î 95%: 2,89, 5,82) pentru tratamentul cu chimioterapie (RR = 0,66; Î 95%: 0,50, 0,87). RRO a fost de 53,2% (Î 95%: 45,1, 61,1) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu 19,7% (Î 95%: 13,8, 26,8) pentru tratamentul cu chimioterapie.

Curbele Kaplan-Meier pentru SG și pentru SFP, cu o perioadă minimă de monitorizare de 20 luni, sunt prezentate în Figurile 3 și 4.



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

158 143 129 105 88 76 66 52 38 32 19 15 5 1 0 0

Chimioterapie

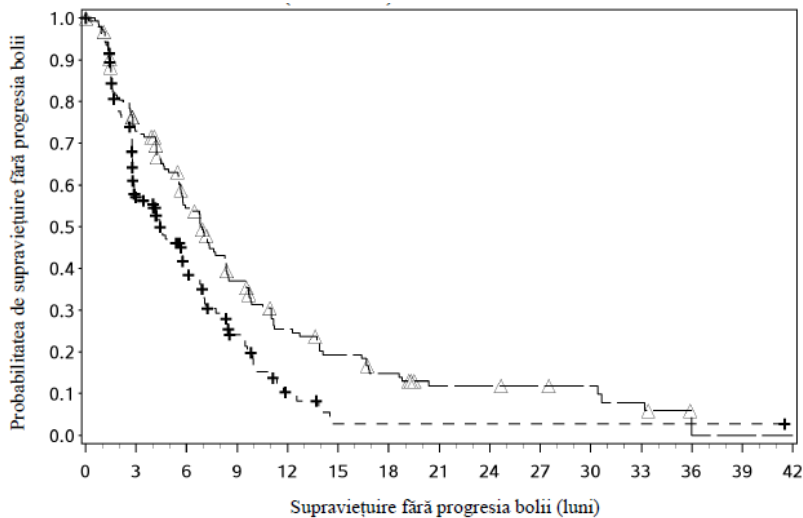
157 137 107 73 53 40 30 21 15 12 8 6 3 2 1 0

---△--- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 118/158), valoare mediană și Î 95%: 15,05 (11,93, 18,63)

---+--- Chimioterapie (evenimente: 130/157), valoare mediană și Î 95%: 9,07 (7,69, 10,02)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Fig.3. Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)



Număr de subiecți la risc

Nivolumab + chimioterapie

158 107 75 47 30 22 16 10 10 7 6 4 0 0 0

Chimioterapie

157 68 36 17 5 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0

---△--- Nivolumab + chimioterapie (evenimente: 123/158), valoare mediană și ÎI 95%: 6,93 (5,65, 8,35)

---+--- Chimioterapie (evenimente: 101/157), valoare mediană și ÎI 95%: 4,44 (2,89, 5,82)

Bazat pe data limită de analiză a datelor: 23-Aug-2021, perioadă minimă de monitorizare de 20 luni

Fig.4. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209648)

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că DCI Nivolumabum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în 14 state membre ale UE și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Cipru, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Malta, Polonia, Slovenia, Suedia și Marea Britanie .

5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Nivolumabum și DC Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația „*OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 $\geq 1\%$ la nivelul celulelor tumorale, la adulți*” întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe

bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, P3:Programul național de oncologie.

6. RECOMANDĂRI

Pe baza argumentelor prezentate anterior la Cap.2, DETM recomandă modificarea protocolului terapeutic corespunzător DCI NIVOLUMABUM cu includerea grupului populațional reprezentat de populația de pacienți cuprinsă în indicația prezentei solicitări de adăugare, respectiv: „*OPDIVO în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți*”, ulterior elaborării și aprobării protocolului terapeutic corespunzător indicației OPDIVO pentru care s-a emis decizia Președintelui ANMDMR nr.90/25.01.2024 de **includere condiționată** în Listă, respectiv după elaborarea și aprobarea protocolului terapeutic corespunzător DCI NIVOLUMABUM pentru **populația de pacienți cu carcinom scuamos esofagian (SCC) avansat/metastatic sau recurent, nerezecabil, pentru care nivolumab este indicat ca terapie cu intenție curativă.**

Referințe bibliografice:

1. RCP OPDIVO ([Opdivo, nivolumab \(europa.eu\)](#))
2. ESMO 2022 ([Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ \(annalsofoncology.org\)](#))
3. EPAR OPDIVO ([Opdivo, INN-nivolumab \(europa.eu\)](#))

Raport finalizat în data de: 31.01.2024

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu