



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (NIVOLUMABUM+RELATLIMABUM)

INDICAȚIE: tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%

Data depunerii dosarului

26.04.2024

Numărul dosarului

14102

65 puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (Nivolumabum+Relatlimabum)
- 1.2. DC: Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3 Cod ATC: L01XY03
- 1.4 Data eliberării APP: 15 septembrie 2022
- 1.5. Deținătorul de APP: Bristol Myers Squibb Pharma EEIG, Ireland
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	240 mg/80 mg
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon care conține nivolumabum 240 mg și relatlimabum 80mg

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății nr. GS1 20279/08.05.2024

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	31768.76 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	31768.76 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Opdualag

Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%.

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste este nivolumab 480 mg și relatlimab 160 mg, la interval de 4 săptămâni, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe o durată de 30 minute. Această doză este stabilită pentru pacienți adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg.

Tratamentul cu Opdualag trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu Opdualag

Reacție adversă mediată imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la

		<i>încheierea corticoterapiei</i>
	<i>Pneumonită de grad 3 sau 4</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>
Colită mediată imun	<i>Diaree sau colită de grad 2 sau 3</i>	<i>Se întrerupe temporar administrarea dozei / dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară</i>
	<i>Diaree sau colită de grad 4</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>
Hepatită mediată imun	<i>Creșteri ale valorilor serice ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) de mai mult de 3 ori și de până la 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau Creștere a valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 1,5 ori și de până la 3 ori LSVN</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>
	<i>Creșteri ale valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 5 ori LSVN, indiferent de valoarea inițială. sau Creștere a valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 3 ori LSVN sau Creșteri simultane ale valorilor serice ale AST sau ALT de mai mult de 3 ori LSVN și ale valorii bilirubinemiei totale de mai mult de 2 ori LSVN</i>	
Nefrită și disfuncție renală mediate imun	<i>Creștere de grad 2 sau 3 a creatininemiei</i>	<i>Se întrerupe temporar administrarea dozei / dozelor până la revenirea creatininemiei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei</i>
	<i>Creștere de grad 4 a creatininemiei</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>
Endocrinopatii mediate imun	<i>Hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită simptomatice de grad 2 sau 3 Insuficiență suprarenală de grad 2 Diabet zaharat de grad 3</i>	<i>Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală în condițiile absenței simptomelor</i>
	<i>Hipotiroidism de grad 4, Hipertiroidism de grad 4, Hipofizită de grad 4, Insuficiență suprarenală de grad 3 sau 4, Diabet zaharat de grad 4</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>



Reacții adverse cutanate mediate imun	<i>Erupții cutanate tranzitorii de grad 3</i>	<i>Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei</i>
	<i>Sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectat(ă)</i>	<i>Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor</i>
	<i>Erupții cutanate tranzitorii de grad 4 SSJ/NET confirmat(ă)</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>
Miocardită mediată imun	<i>Miocardită de grad 2</i>	<i>Se întrerupe temporar administrarea dozei/dozelor până la rezoluția simptomelor și până la încheierea corticoterapiei^b</i>
	<i>Miocardită de grad 3 sau 4</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>
Alte reacții adverse mediate imun	<i>De grad 4 sau recurente de grad 3; de grad 2 sau 3 persistente în pofida modificării tratamentului; imposibilitatea scăderii dozei de corticosteroid la 10 mg prednison sau echivalent pe zi</i>	<i>Se oprește definitiv tratamentul</i>

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Versiunea 5.0 (NCI-CTCAE v5).

b Siguranța reinițierii tratamentului cu Opdualag la pacienții care au avut anterior miocardită mediată imun nu este cunoscută.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Opdualag la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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



Mod de administrare

Opdualag este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, pe o durată de 30 minute. Opdualag nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. Opdualag poate fi utilizat fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

Mecanism de acțiune

Opdualag este o combinație cu doză fixă (CDF) de nivolumab, un inhibitor al morții celulare programate-1 (anti-PD-1), și de relatlimab, un inhibitor al genei de activare a limfocitelor-3 (anti-LAG-3).

Legarea liganzilor PD-1, PD-L1 și PDL-L2 la receptorul PD-1 regăsit pe celulele T, inhibă proliferarea celulelor T și producerea de citokine.

Reglarea în sens pozitiv a liganzilor PD-1 are loc în unele tumori, iar semnalizarea prin această cale poate contribui la inhibarea supravegherii imune de către celulele T active asupra tumorilor.

Nivolumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care se leagă de receptorul PD-1, blochează interacțiunea cu liganzii săi PD-L1 și PD-L2 și reduce inhibarea răspunsului imun mediată de calea PD-1, inclusiv a răspunsului imun antitumoral.

În modelele tumorale murine singenice, blocarea activității PD-1 a dus la reducerea creșterii tumorale. Relatlimab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care se leagă de receptorul LAG-3, blochează interacțiunea acestuia cu liganzii, inclusiv MHC II, și reduce inhibarea răspunsului imun mediată de calea LAG-3.

Antagonismul acestei căi promovează proliferarea celulelor T și secreția de citokine.

Combinația de nivolumab (anti-PD-1) cu relatlimab (anti-LAG-3) are ca rezultat intensificarea activării celulelor T, în comparație cu activitatea fiecărui anticorp în monoterapie.

În modelele tumorale murine singenice, blocarea LAG-3 potențează activitatea antitumorală a blocării PD-1, inhibând creșterea tumorală și promovând regresia tumorală.

PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul din România al Deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Opdualag a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Combinații (Nivolumabum+Relatlimabum) și indicația terapeutică: „Opdualag este indicat pentru tratamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%,, prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

DETM consideră că prin aplicarea criteriilor din tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare sunt respectate prevederile legislative aflate în vigoare.

GENERALITĂȚI DESPRE MELANOM

Melanomul cutanat provine din transformarea oncogenă a melanocitelor care se află în stratul epidermic al pielii. Melanomul este o tumoră malignă, agresivă, uneori cu evoluție imprevizibilă, care înregistrează o morbiditate în creștere și un grad de mortalitate înalt. Caracterizat printr-o incidență aflată în continuă creștere, melanomul reprezintă o problemă de sănătate publică importantă.

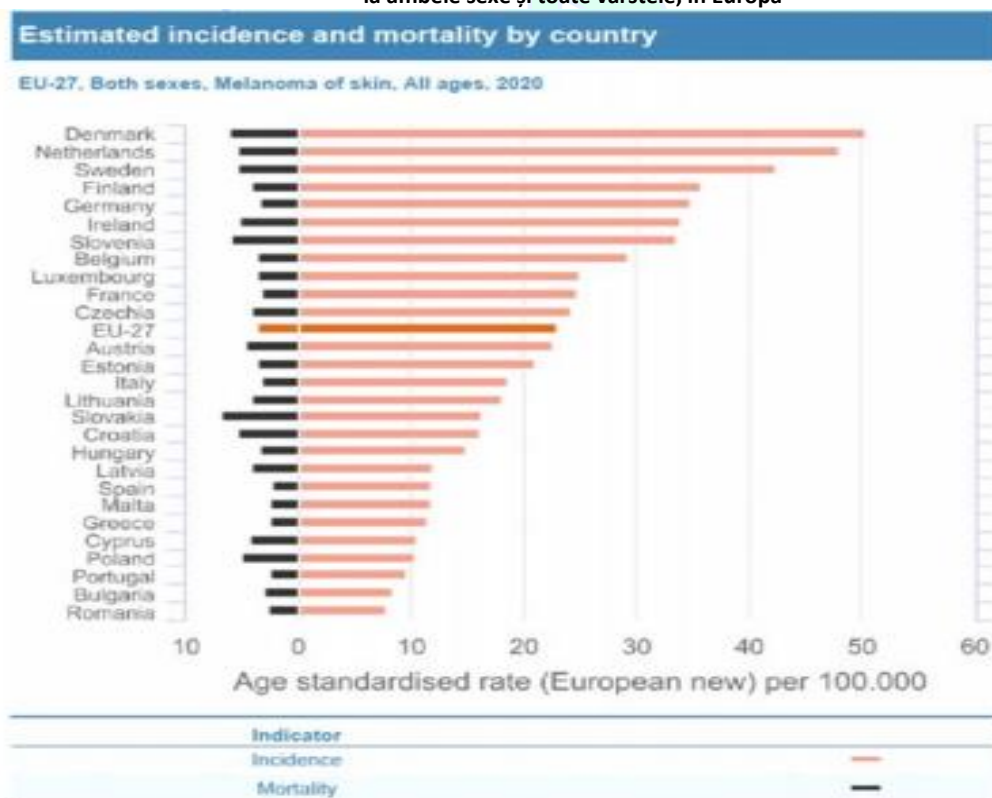
La nivel global, în anul 2020 cele mai mari rate de incidență ale melanomului au fost observate în Australia/Noua Zeelandă (42- 31/100 000 persoane), urmată de Europa de Vest (19/100 000 persoane), America de Nord (18-14/100 000 persoane) și Europa de Nord (17-18/100 000 persoane). Rate de incidență mai mici de 1/100 000 de persoane au fost înregistrate în majoritatea țărilor africane și asiatice.

În anul 2020, la nivel european, cea mai mare incidență a melanomului s-a înregistrat în Danemarca și anume 50/100 000 locuitori, urmată de Olanda cu 48/100 000 și Suedia cu 42/100 000 locuitori. Media europeană a incidenței melanomului (la ambele sexe și la toate grupele de vârstă) în anul 2020 a fost de 23/100 000 locuitori, în timp ce mortalitatea a fost raportată a fi de aproximativ 3/100 000 locuitori. În funcție de vârsta pacienților, incidența maximă a melanomului a fost stabilită a fi cuprinsă între 50 și 64 de ani la bărbați și între 15 și 64 de ani la femei.

În anul 2020, la grupa de vârstă 0-24 ani, incidența maximă a melanomului se regăsește în Danemarca cu o valoare de 3,8/100 000 locuitori. În schimb valoarea maximă a mortalității prin melanom se înregistrează în Cipru 0,8/100 000 locuitori, față de mortalitatea din Danemarca de 0,1 /100 000 locuitori.

În figura următoare este prezentată incidența și mortalitatea cauzate de melanom în Europa, aferente anului 2020.

Fig.1. Incidența și mortalitatea cauzate de melanom, la ambele sexe și toate vârstele, în Europa





În România, melanomul are o incidență de 2 %, sub media UE, conform raportului emis de către Ministerul Sănătății în anul 2023, intitulat „Planul Național de Combatere și Control al Cancerului,,.

În anul 2019, conform datelor deținute de Institutul Național de Statistică, în România, incidența crescută a melanomului s-a constatat în județul Covasna și anume 12,38/100 000 locuitori, urmată de județul Sibiu cu 11,21 /100 000 locuitori.

În ceea ce privește riscul de a se dezvolta melanom cutanat pe parcursul vieții, acesta este diferit în funcție de rasă:

- pentru caucazieni riscul este de aproximativ 2,6 %,
- pentru rasa neagră riscul este de aproximativ 0,1 %
- pentru persoanele hispanice riscul este de aproximativ 0,6 %.

Alți factori de risc pentru dezvoltarea melanomului cutanat sunt reprezentați de:

- existența variantei receptorului melanocortină-1,
- prezența unui număr mare de nevi comuni,
- existența nevilor congenitali de dimensiuni mari,
- existența nevilor multipli și/sau atipici.

Expunerea prelungită la UV, iradierea, în special expunerea intermitentă la soare reprezintă cei mai importanți factori de risc extern pentru dezvoltarea melanomului. Melanomul poate să apară atât pe leziuni preexistente de tip nevic cât și pe tegument de aspect normal. Peste 90% din cazurile de melanom sunt forme sporadice, legate direct de expunerea la razele UV. Restul de 10% sunt forme dobândite, care sunt în legătură directă cu modificări genice localizate pe cromozomul 9p21.

Diagnosticul clinic al melanomului cutanat necesită o examinare atentă și experimentată având în vedere că poate îmbrăca, pe lângă aspectul clasic multe forme atipice. Leziunile cutanate suspecte sunt caracterizate de asimetrie, margini neregulate, culoare heterogenă și dinamică (dinamică a coloritului, elevației sau mărimii) (regula “ABCD”, Assymetry, Border, Color, Dynamics). Prezența metastazelor poate fi suspectată atunci când există manifestări specifice de organ: cefalee, modificări de vedere, tuse, hemoptizii, dispnee, modificări de tranzit intestinal, dureri lombare nou instalate sau orice alt simptom (febră, frison, transpirații, scădere ponderală etc).

Diagnosticul de certitudine se bazează pe biopsia excizională care include toată grosimea leziunii și o mică margine în jurul leziunii. Dermoscopia poate îmbunătăți acuratețea diagnostică. Examinarea anatomo-patologică confirmă diagnosticul de melanom. Raportul histo-patologic include clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (WHO), respectiv grosimea maximă în milimetri (Breslow), nivelul de invazie (Clark, nivel I-V), prezența ulcerăției, prezența și extinderea regresiei și aspectul marginilor chirurgicale (dacă sunt libere de tumoră).

Din punct de vedere histo-patologic, sunt descrise patru tipuri principale de melanoame cutanate: melanomul extensiv în suprafață, melanomul nodular, melanomul dezvoltat pe lentigo maligna, melanomul acral lentiginos. Aceste tipuri pot fi definite clinic și histologic pe baza aspectului general, localizarea și caracteristicile histologice ale melanocitelor.

Melanomul extensiv în suprafață - este cea mai frecventă formă de melanom diagnosticată reprezentând 70% din melanoamele cutanate. Este dispus în general, la nivelul zonelor fotoexpuse, la femei la nivelul membrelor inferioare, iar la bărbați la nivel toracal posterior.

Melanomul nodular - este al doilea ca frecvență după melanomul extensiv în suprafață și apare cel mai frecvent la nivelul trunchiului.

Melanomul dezvoltat pe lentigo malign are localizarea cea mai frecventă la nivelul zonelor fotoexpuse, iar vârsta de debut este în general după 40 de ani. Melanomul dezvoltat pe lentigo malign este de obicei mai mare ca dimensiuni decât lentigo malign.

Melanomul acral lentiginos - variază în funcție de etnie, cu cea mai mare frecvență la afroamericani, respectiv la asiatici (fototipuri IV-VI). Vârsta mediană de apariție este de 65 ani, iar localizarea este de obicei la nivelul plantelor urmată de palme și localizarea subunghială.

Efectuarea examenului obiectiv cu atenție specială asupra altor leziuni cutanate pigmentate suspecte, tumorilor satelite, metastazelor în-tranzit, semnelor și simptomelor sugestive pentru metastazele în ganglionii limfatici regionali și sistemice, coroborat cu examinarea imagistică a bazinului ganglionar și a toracelui/abdomenului/pelvisului contribuie la stadializarea melanomului. Pentru stadializarea și clasificarea de elecție a melanomului este utilizată versiunea actualizată a ghidului American Joint Committee on Cancer (AJCC), care include stadializarea ganglionilor limfatici pozitivi microscopic. Stadializarea poate fi realizată la momente diferite ale îngrijirii pacientului și are la bază evaluarea continuă clinic (cTNM), patologic (pTNM), posttratament (ycTNM sau ypTNM), după recurență (rTNM) sau după autopsie (aTNM).

Evoluția agresivă și metastazarea timpurie caracterizează melanomul. Diagnosticarea precoce a melanomului crește supraviețuirea pacienților, deoarece permite intervenția chirurgicală și medicamentoasă înainte de faza de extensie metastatică. Diagnosticul de melanom cutanat in situ (stadiul incipient al melanomului cutanat) și de melanom cutanat cu grosime mică (măsurat prin indicele Breslow) ar putea face posibilă reducerea mortalității asociate acestui cancer. Rata de supraviețuire la 5 ani este între 91% și 95% când indicele Breslow este < 1 mm și este de 63-79% când este între 2 și 4 mm.

Peste 90% dintre melanoame sunt diagnosticate ca tumori primare fără nicio dovadă de metastaze prezente. Supraviețuirea la 10 ani a pacienților cu astfel de tumori este de 75%-85%. Dintre aceste cazuri, 10-20% devin metastatice și în cele din urmă fatale. În stadiul metastatic al bolii, rata de supraviețuire la 5 ani este de 17%, mediana supraviețuirii fiind de 6-9 luni în cazul pacienților netratați cu melanom stadiul IV. Metastazele la distanță scad supraviețuirea la 6-8 luni.

Cei mai importanți factori de prognostic în melanomul metastatic sunt locul (locurile) metastazelor (prezența metastazelor viscerale) și prezența crescută a lactat dehidrogenazei serice (LDH). Prognosticul este deosebit de prost cu o rata de supraviețuire estimată la 1 an de 33%, la pacienții cu melanom M1c stadiul IV, conform clasificării American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Dintre pacienții cu melanom metastatic aproximativ 50% au mutații BRAF, iar peste 95% dintre acestea sunt la nivelul BRAF, exonul 15, la V600. Cele mai frecvente mutații V600 sunt V600E și V600K, reprezentând 66-91% și respectiv, 7-30% din toate mutațiile BRAF V600. Aceste mutații activează constitutiv proteina BRAF și transducția semnalului în calea RAF/MEK/ERK (calea MAPK), determinând semnalizarea proliferării celulelor.



În general, tratamentul afecțiunii metastatice a melanomului este reprezentat de:

1. Intervenție chirurgicală.
2. Imunoterapie
3. Terapie țintit moleculară
4. Radioterapie.

Tratamentul este individualizat, în funcție de fiecare pacient în parte.

Intervenție chirurgicală – Tratamentul chirurgical în melanom este excizia locală cu margini de siguranță, efectuată în profunzime până la fascia musculară. Excizia se efectuează cu marginile indicate de valoarea indicelui Breslow.

Radioterapia - se folosește foarte rar pentru a trata tumora primară, în cazurile inoperabile, din cauza comorbidităților sau din cauza proximității melanomului cu unele structuri vitale (nas, ochi). Radioterapia se folosește mai des ca terapie adjuvantă după excizia completă a tumorii primare sau după limfadenectomie pentru a reduce rata de recidivă în anumite tipuri de melanom.

Terapia cu inhibitori imuni: Nivolumabul și pembrolizumabul acționează ca inhibitori ai PD-1 (programmed cell death). Ipilimumabul este un anticorp anti CTLA-4.

Terapia țintită este destinată pacienților cu melanom care prezintă mutația V600. Aceste terapii sunt reprezentate de: vemurafenib, vemurafenib asociat cu cobimetinib, sau dabrafenib și trametinib asociat cu dabrafenib.

3. TRATAMENTUL RAMBURSAT AL MELANOMULUI ÎN ROMÂNIA ÎN IULIE 2024

Conform raportului emis de către Ministerul Sănătății în anul 2023, intitulat „Planul Național de Combatere și Control al Cancerului”, în anul 2020, melanomul malign a prezentat o rată generală a mortalității de 2 la 100 000 de locuitori (mai mică decât media UE, care este 3 la 100.000 de locuitori).

În ceea ce privește terapia accesibilă pacienților români cu diagnostic de melanom, aceasta este reprezentată de următoarele medicamente, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat:

1. Interferon alfa 2b
2. Interferon alfa 2A
3. Ipilimumab
4. Nivolumabum
5. Pembrolizumabum
6. Vemurafenibum
7. Dabrafenibum
8. Dabrafenibum + Trametinibum.

Detalii, precum indicațiile aferente tratamentelor amintite și condițiile de eligibilitate ale pacienților cu melanom, sunt prevăzute în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare. În cele ce

urmează, sunt redată succint aspectele amintite din protocoalele terapeutice aprobate de către Ministerul sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

1) Interferon alfa 2b

I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII: Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: MB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign

II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

- Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)
- Granulocitele < 500/mm³
- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente
- Transplant cu tratament imunosupresor
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

2) Interferon alfa 2A

I. Definiția afecțiunii

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungește perioada de remisie a bolii fără metastaze.

II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Melanom malign rezecat chirurgical

3) Ipilimumab

I. Indicații:

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

II. Criterii de includere

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste
- 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 avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic
 - Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)
 - Status de performanță ECOG 0 - 2*) (*) vezi observația de mai jos)
 - 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)

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunității, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
 - 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 ipilimumab*) (*) vezi observația de mai jos)
 - Boala interstițială pulmonară simptomatică*) (*) vezi observația de mai jos)
 - Insuficiență hepatică severă*) (*) vezi observația de mai jos)
 - Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*) (*) vezi observația de mai jos)
 - Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*) (*) vezi observația de mai jos)

*) **Observație:** pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala 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, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă. Ipilimumab 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.

4) Nivolumabum

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum):

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

1. Indicația 1 - pentru pacienți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicație de tratament cu intenție paliativă.

2. Indicația 2 - pentru pacienți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală - indicație de tratament cu intenție adjuvantă.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

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 (imagistica 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 (imagistica 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.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
- Status de performanță ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații

- 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.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- 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 doza 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, boala 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 absentă 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, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

5. Pembrolizumabum

I. Indicații:

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste într-o situație:

Indicația 1 - monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat (nerezecabil și metastatic)

Indicația 2 - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Pentru indicația 1:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 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 avansate de boala
- Status de performanță ECOG 0 - 2*) (*) vezi observația de mai jos)
- 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)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicația 2 - (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):

- Vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
- Status de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare

- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

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

6. Vemurafenibum

I. Indicații:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF*)

*) Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi retratați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezenta în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

7) Dabrafenibum

I. Indicații:

Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)
 - Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanța (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Funcție hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
- Pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
 - Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Dabrafenib
- Anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului



- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienții Dabrafenib
- Insuficiență renală

8) **Dabrafenibum + DCI Trametinibum**

I. Indicații:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.

2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),

sau

- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
- Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)
- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF*)

*) Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi retratați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Siguranța și eficacitatea medicamentului nivolumab combinat cu relatlimab pentru tratamentul pacienților cu melanom nerezecabil sau metastazat, netratat anterior au fost evaluate într-un studiu de fază 2/3, randomizat, dublu-orb, având protocol CA224047.

Studiul a înrolat pacienți cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1 și melanom confirmat histologic, în stadiul III (nerezecabil) sau în stadiul IV, conform sistemului de stadializare AJCC (American Joint Committee on Cancer, Comitetul American Comun pentru Cancer) versiunea 8.



Pacienților li s-a permis utilizarea anterioară a tratamentului adjuvant sau neoadjuvant pentru melanom (terapia anti-PD-1, anti-CTLA-4 sau BRAF-MEK a fost permisă, atât timp cât au existat cel puțin 6 luni între ultima doză a terapiei și data recurenței; terapia cu interferon a fost permisă, atât timp cât ultima doză a fost administrată cu cel puțin 6 săptămâni înainte de randomizare).

Pacienții excluși din studiu au prezentat următoarele afecțiuni/modificări ale markerilor testați sau scorurilor scalelor utilizate:

- boală autoimună activă,
- antecedente de miocardită,
- niveluri crescute de troponină > 2 ori LSVN *sau* scor de performanță ECOG ≥ 2 ,
- afecțiuni medicale care necesită tratament sistemic cu corticosteroizi în doză moderată *sau* mare *sau* cu medicamente imunosupresoare,
- melanom uveal
- metastaze cerebrale
- metastaze leptomeningeale active *sau* netratate.

Un număr de 714 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în combinație cu relatlimab (n = 355), fie nivolumab (n = 359).

Pacienților din brațul de tratament cu terapie cu combinația în doză fixă li s-a administrat nivolumab 480 mg/relatlimab 160 mg pe o durată de 60 minute la interval de 4 săptămâni.

Pacienților din brațul de tratament cu nivolumab li s-a administrat nivolumab 480 mg la interval de 4 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

- expresia PD-L1 la nivelul tumorii ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$), determinată prin testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx
- expresia LAG-3 ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$), determinată prin testul LAG-3 IHC validat analitic,
- statusul mutației BRAF V600
- stadiul M conform sistemului de stadializare AJCC versiunea 8 (M0/M1any[0] comparativ cu M1any[1]).

Pacienții au fost tratați până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Evaluările tumorii, conform Criteriilor pentru Evaluarea Răspunsului în Tumorile Solide (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versiunea 1.1, au fost efectuate la 12 săptămâni după randomizare și continuate la interval de 8 săptămâni până la 52 săptămâni și apoi la interval de 12 săptămâni până la progresia bolii sau oprirea tratamentului, oricare dintre acestea a survenit mai târziu.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) determinată de către Blinded Independent Central Review (BICR, Analiză Centrală Independentă Oarbă).

Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea generală (SG) și rata generală de răspuns (RRO) conform evaluării de către BICR. Ordinea ierarhică a analizei statistice a fost SFP, urmată de SG și apoi RRO.

Criteriile principale și secundare de evaluare a rezultatelor au fost evaluate în cadrul populației cu intenție de tratament (ITT).

Nu a fost efectuată nicio analiză oficială a RRO, deoarece comparația oficială a SG nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Caracteristicile inițiale ale populației ITT au fost echilibrate între cele două grupuri.

Vârsta mediană a fost de 63 ani (interval: 20-94), 47% având vârsta ≥ 65 ani și 19% ≥ 75 ani.

Majoritatea pacienților au fost caucazieni (97%) și de sex masculin (58%).

Scorul de performanță ECOG inițial a fost 0 (67%) sau 1 (33%).

Majoritatea pacienților au avut boală în stadiul IV AJCC (92%); 38,9% au avut boală M1c, 2,4% au avut boală M1d, 8,7% au primit anterior terapii sistemice, 36% au avut un nivel inițial al LDH mai mare decât LSVN la înscrierea în studiu.

Un procent de 39% dintre pacienți au avut melanom cu mutație BRAF; 75% au avut LAG-3 $\geq 1\%$ și 41% dintre pacienți au avut expresie a PD-L1 la nivelul membranei celulelor tumorale $\geq 1\%$.

Distribuția pacienților cu expresie a PD-L1 la nivelul tumorii cuantificabilă a fost echilibrată între cele două grupuri de tratament.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial la pacienții cu expresie a PD-L1 $< 1\%$ au fost în general echilibrate între brațele de tratament.

La analiza primară în cadrul populației ITT, cu o perioadă mediană de monitorizare de 13,21 luni (interval: 0-33,1 luni), s-a observat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SFP, cu o SFP mediană de 10,12 luni în grupul tratat cu nivolumab în combinație cu relatlimab, comparativ cu 4,63 luni în grupul tratat cu nivolumab (RR = 0,75, IÎ 95%: 0,62, 0,92; p = 0,0055).

La momentul analizei finale a SG predefinite, în cadrul populației ITT, cu o perioadă mediană de monitorizare de 19,3 luni, SG nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (RR = 0,80, IÎ 95%: 0,64, 1,01).

Analiză pe subgrup predefinit în funcție de expresia PD-L1 $< 1\%$: rezultatele cheie privind eficacitatea pentru subgrupul de pacienți cu expresie a PD-L1 la nivelul tumorii $< 1\%$, dintr-o analiză exploratorie cu o perioadă mediană de monitorizare de 17,78 luni (interval: 0,26-40,64 luni), sunt rezumate în tabelul următor.

Tabel nr. 2: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)

	nivolumab + relatlimab (n = 209)	nivolumab (n = 212)
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Riscul relativ (Î 95%) ^a		0,68 (0,53, 0,86)
Valoarea mediană în luni (Î 95%)	6,7 (4,7, 12,0)	3,0 (2,8, 4,5)
Rata (Î 95%) la 12 luni	42,3 (35,1, 49,4)	26,9 (20,9, 33,3)
Supraviețuirea generală^b		
Riscul relativ (Î 95%) ^a		0,78 (0,59, 1,04)
Valoarea mediană în luni (Î 95%)	NR (27,4, NR)	27,0 (17,1, NR)
Rata (Î 95%) la 12 luni	73,9 (67,4, 79,4)	67,4 (60,6, 73,3)
Rata (Î 95%) la 24 luni	59,6 (52,2, 66,2)	53,1 (45,8, 59,9)
Rata generală de răspuns (%) (Î 95%)	36,4 (29,8, 43,3)	24,1 (18,5, 30,4)
Rata de răspuns complet (%)	25 (12,0)	20 (9,4)
Rata de răspuns parțial (%)	51 (24,4)	31 (14,6)
Rata de boală stabilă (%)	41 (19,6)	31 (14,6)

^a Risc relativ bazat pe modelul nestratificat de riscuri proporționale Cox.

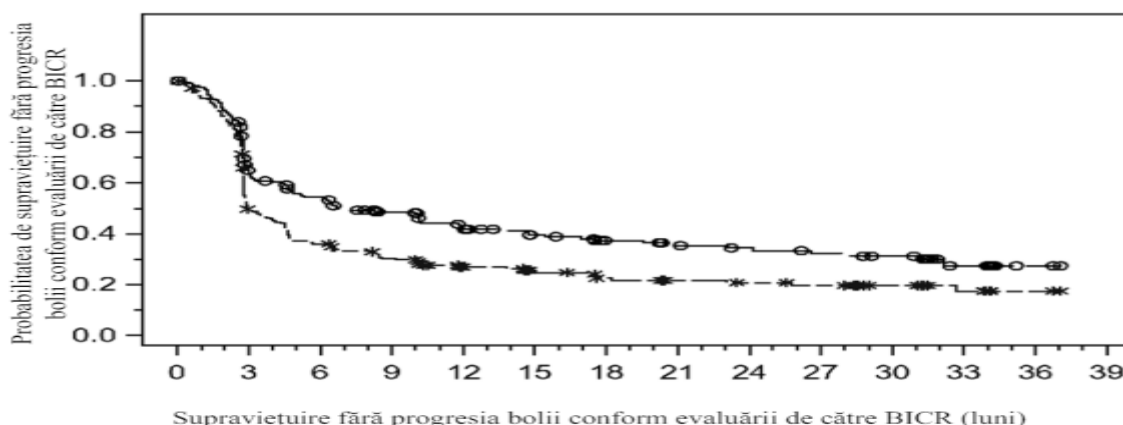
^b Rezultatele privind SG nu sunt concludente încă.

Perioada mediană de monitorizare: 17,78 luni.

NR = nu a fost atinsă.

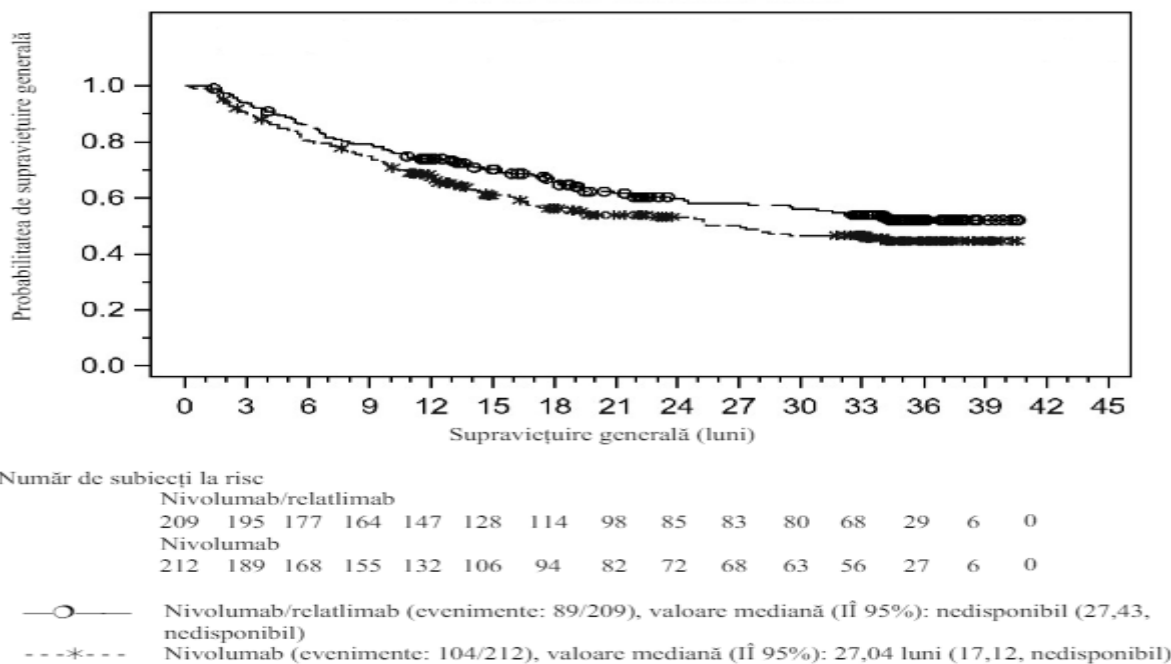
Curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG la pacienții cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1% sunt prezentate în Figura 2 și, respectiv, Figura 3.

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru SFP la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)



Număr de subiecți la risc	
Nivolumab/relatlimab	Nivolumab
209 122 99 80 65 53 44 36 33 30 27 9 2 0	212 98 71 57 41 34 27 24 22 20 14 8 2 0
—○—	---*---
Nivolumab/relatlimab (evenimente: 124/209), valoare mediană (Î 95%): 6,67 luni (4,67, 11,99)	
Nivolumab (evenimente: 155/212), valoare mediană (Î 95%): 2,96 luni (2,79, 4,50)	

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier pentru SG la pacienții cu expresie a PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale (CA224047)



Rezumatul profilului de siguranță

Tratamentul cu nivolumab în combinație cu relatlimab este asociat cu reacții adverse mediate imun.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt:

- fatigabilitatea (41%),
- durerea musculo-scheletică (32%),
- erupțiile cutanate tranzitorii (29%),
- artralgia (26%),
- diareea (26%),
- pruritul (26%),
- cefaleea (20%),
- greața (19%),
- tusea (16%),
- scăderea apetitului alimentar (16%),
- hipotiroidismul (16%),
- durerea abdominală (14%),
- vitiligo (13%), febra (12%),
- constipația (11%),
- infecțiile tractului urinar (11%),
- dispneea (10%)
- vărsăturile (10%).



Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt:

- insuficiența suprarenală (1,4%),
- anemia (1,4%),
- dorsiălgia (1,1%),
- colita (1,1%),
- diareea (1,1%),
- miocardita (1,1%),
- pneumonia (1,1%)
- infecțiile tractului urinar (1,1%).

Incidența reacțiilor adverse de grad 3-5 la pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) a fost de 43% în cazul tratamentului cu nivolumab în combinație cu relatlimab și de 35% în cazul pacienților tratați cu nivolumab.

Siguranța nivolumab în combinație cu relatlimab a fost evaluată la 355 pacienți cu melanom în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) (studiul CA224047).

Reacțiile adverse raportate în setul de date pentru pacienți tratați cu nivolumab în combinație cu relatlimab, cu o perioadă mediană de monitorizare de 19,94 luni, sunt prezentate în Tabelul 3.

Frecvențele incluse mai sus și în Tabelul 3 se bazează pe frecvențele evenimentelor adverse din toate cauzele. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel nr. 3: Evenimente adverse din studiile clinice

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	infecții ale tractului urinar
Frecvente	infecții ale tractului respirator superior
Mai puțin frecvente	foliculită
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	anemie ^a , limfopenie ^a , neutropenie ^a , leucopenie ^a
Frecvente	trombocitopenie ^a , cozinofilie
Mai puțin frecvente	anemie hemolitică
Tulburări endocrine	
Foarte frecvente	hipotiroidism
Frecvente	insuficiență suprarenală, hipofizită, hipertiroidism, tiroidită
Mai puțin frecvente	hipopituitarism, hipogonadism
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	scădere a apetitului alimentar
Frecvente	diabet zaharat, hipoglicemie ^a , scădere în greutate, hiperuricemie, hipoalbuminemie, deshidratare
Tulburări psihice	
Frecvente	stare de confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	neuropatie periferică, amețeli, disgeuzie
Mai puțin frecvente	encefalită, sindrom Guillain-Barré, nevrită optică
Tulburări oculare	
Frecvente	uveită, tulburări de vedere, xeroftalmic, hipersecreție lacrimală
Mai puțin frecvente	boală Vogt-Koyanagi-Harada, hiperemie oculară
Tulburări cardiace	
Frecvente	miocardită
Mai puțin frecvente	revărsat pericardic
Tulburări vasculare	
Frecvente	flebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	dispnee, tuse
Frecvente	pneumonită ^b , congestie nazală
Mai puțin frecvente	astm bronșic

Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	diaree, vărsături, greață, durere abdominală, constipație
Frecvente	colită, pancreatită, gastrită, disfagie, stomatită, xerostomie
Mai puțin frecvente	esofagită
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	hepatită
Mai puțin frecvente	colangită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	erupții cutanate tranzitorii, vitiligo, prurit
Frecvente	alopecie, keratoză lichenoidă, reacție de fotosensibilitate, xerodermie
Mai puțin frecvente	pemfigoid, psoriazis, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică, artralgie
Frecvente	artrită, spasme musculare, slăbiciune musculară
Mai puțin frecvente	miozită, sindrom Sjogren, polimialgie reumatică, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	insuficiență renală, proteinurie
Mai puțin frecvente	nefrită
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	azoospermie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	fatigabilitate, febră
Frecvente	edem, boală asemănătoare gripei, frisoane
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	creștere a valorii serice a AST ^a , creștere a valorii serice a ALT ^a , hiponatremie ^a , creștere a valorii creatininemiei ^a , creștere a valorii fosfatazei alcaline ^a , hiperpotasemie ^a , hipocalcemie ^a , hipomagneziemie ^a , hipercalcemie ^a , hipopotasemie ^a
Frecvente	creștere a valorii bilirubinemiei ^a , hipernatremie ^a , hipermagneziemie ^a , creștere a valorii troponinei, creștere a valorii serice a gama-glutamil transferazei, creștere a valorii lactat dehidrogenazei din sânge, creștere a valorii lipazemiei, creștere a valorii amilazemiei
Mai puțin frecvente	creștere a valorii proteinei C-reaktive, creștere a vitezei de sedimentare a hematiilor
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente	reacție legată de administrarea perfuziei

a Frecvențele termenilor care redau rezultatele de laborator reflectă procentul de pacienți care a prezentat o agravare față de momentul inițial a valorilor parametrilor de laborator.

b A fost raportat un caz letal în studiul clinic.



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

Documentația depusă de către solicitant a inclus autorizația studiului clinic cu protocol CA224-047, Nr. EudraCT: 2017-003583-12, având titlul: „A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma,„. Rezultatele acestui studiu au stat la baza autorizării medicamentului Opdualag. Autorizația a fost eliberată de către ANMDMR în data de 30.09.2019, având nr. de înregistrare 20441E. Inițial au fost aprobate 4 centre de investigație clinică: un centru în București, un centru în Iași, un centru în Cluj Napoca și un centru în Craiova. Ulterior, în anul 2022, a fost închis un centru de investigație clinică. Studiul a fost planificat a se desfășura în România pe o perioadă de 3 ani, 6 luni și 1 zi, conform documentului publicat pe site-ul Clinical Trials Register. Pentru România, a fost planificată înrolarea unui număr de 50 de pacienți, conform aceluiași document publicat. Studiul s-a desfășurat în mai multe țări. Numărul de participanți preconizați în tot studiul a fost de 1000. Pe site-ul Clinical Trials Register, la data accesării acestuia, respectiv 4 iulie 2024 se menționează că studiul este încă în desfășurare.

Documentația depusă de către solicitant a cuprins și autorizația studiului clinic cu nr. EudraCT: 2024-510913-13-00. Această autorizație a fost emisă de către ANMDMR în data de 15.04.2024 având nr. de înregistrare la ANMDMR 12420E. Autorizația menționează același cod de protocol, același titlu al studiului cu cele menționate în autorizația precedentă, însă sunt specificate doar 2 centre de investigație clinică: un centru din Craiova și un centru din Cluj Napoca. Pe site-ul Clinical Trials Register, la data redactării acestui raport, nu este menționat niciun studiu cu acest nr. EudraCT.

Solicitantul a depus în cadrul documentației primul raport al studiului clinic cu protocol CA224-047. Acesta este un raport intermediar al studiului. Detalii privind pacienții înrolați în România nu sunt prezentate în cadrul raportului DETM întrucât Raportul studiului clinic este un document confidențial. Studiul CA224-047 a fost denumit și RELATIVITY 047, având alocat codul NCT03470922 pe site-ul ClinicalTrials.gov. Conform informațiilor prezentate în raportul francez (HAS), studiul RELATIVITY 047 nu a inclus niciun adolescent, datele privind eficacitatea adulților fiind acceptate ca extrapolabile la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.

Detalii privind design-ul studiului clinic cu protocol CA224-047 precum și rezultatele obținute sunt prezentate la secțiunea Eficacitate și Siguranță clinică.

5. EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE

- menționate cu titlu informativ -

5.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comitetul pentru Transparență a evaluat medicamentul Opdualag pentru indicația menționată la punctul 1.9. Rezultatele studiului clinic RELATIVITY 047 au stat la baza acordării avizului favorabil rambursării. **Beneficiul terapeutic** a fost considerat **important** ca tratament de primă linie al melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresia PD-L1 în celulele tumorale mai mică de 1%, cu un scor ECOG 0 sau 1 și fără metastaze cerebrale active. Pentru alte situații acoperite de indicația aprobată centralizat pentru Opdualag, beneficiul terapeutic a fost considerat insuficient pentru acordarea avizului pozitiv

rambursării. Studiul RELATIVITY 047 nu a inclus niciun adolescent, datele privind eficacitatea adulților fiind acceptate ca extrapolabile la adolescenți cu vârstă de 12 ani și peste.

Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților incluși în studiul RELATIVITY 047, denumit și studiul CA224-047 sunt prezentate în tabelul următor.

	Groupe nivolumab + relatlimab N=355	Groupe nivolumab N=359
Sexe, n (%)		
Homme	210 (59,2)	206 (57,4)
Age, années		
Moyenne (ET)	61,2 (14,1)	61,2 (14,0)
12 - <18 ans, n (%)	0	0
18 - <65 ans, n (%)	187 (52,7)	196 (54,6)
≥65 - <75 ans ; n (%)	102 (28,7)	103 (28,7)
≥75 ans ; n (%)	66 (18,6)	60 (16,7)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	236 (66,5)	242 (67,4)
1	119 (33,5)	117 (32,6)
Stade de la maladie à l'inclusion, n (%)		
Stade 0	1 (0,3)	1 (0,3)
Stade I	45 (12,7)	44 (12,3)
Stade II	72 (20,3)	92 (25,6)
Stade III	106 (29,9)	90 (25,1)
Stade IV	111 (31,3)	113 (31,5)
Non connu/non rapporté	20 (5,6)	19 (5,3)
Stade de la maladie à l'inclusion selon la classification de l'AJCC, n (%)		
Stade III non résécable	35 (9,9)	23 (6,4)
Stade IV métastatique	320 (90,1)	335 (93,3)
Non connu/non rapporté	0	1 (0,3)
Antécédents de métastases cérébrales, n (%)		
Oui	6 (1,7)	13 (3,6)
Non	349 (98,3)	346 (96,4)
Expression PD-L1, n (%)		
Expression ≥ 1%	146 (41,1)	147 (40,9)
Expression < 1%/ non quantifiable	209 (58,9)	212 (59,1)
Statut BRAF, n (%)		
Muté	136 (38,3)	139 (38,7)
Non muté	219 (61,7)	220 (61,3)

Antécédents de traitement systémique, n (%)

Oui	33 (9,3)	29 (8,1)
<i>Adjuvant</i>	31 (8,7)	26 (7,2)
<i>Néoadjuvant</i>	2 (0,6)	1 (0,3)
<i>Autre/inconnu</i>	0	2 (0,6)
Non	322 (90,7)	330 (91,9)

Luând în considerare dovezile de eficacitate și siguranță provenite din studiul clinic RELATIVITY 047, Comisia pentru Transparență a decis că Opdualag (nivolumab/relatlimab) este puțin probabil să producă un impact suplimentar asupra sănătății publice, având în vedere următoarele aspecte:

- severitatea melanomului;
- necesitatea medicală parțial acoperită;
- răspunsul parțial oferit la necesitatea medicală identificată ca urmare a demonstrării superiorității medicamentului Opdualag față de nivolumab, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (HR= 0,75; 95% CI [0,62; 0,92]; p=0,0055) [populația ITT], existând o diferență modestă în valoare absolută a medianei supraviețuirii fără progresia bolii de 5,49 luni în favoarea Opdualag;
- absența unei diferențe semnificative privind supraviețuirea globală între terapia cu Opdualag versus nivolumab;
- absența datelor comparative între Opdualag și asocierea nivolumab cu ipilimumab;
- absența datelor comparative între Opdualag și monoterapia cu pembrolizumab;
- lipsa impactului demonstrat asupra calității vieții;
- absența datelor care să permită evaluarea impactului suplimentar asupra celorlalte opțiuni terapeutice

Medicamentele validate de către Comisia pentru Transparență drept comparator pentru tehnologia Opdualag sunt:

1. nivolumab
2. pembrolizumab
3. asocierea nivolumab cu ipilimumab
4. vemurafenib
5. cobimetinib
6. dabrafenib și trametinib
7. encorafenib în asociere cu binimetinib.

Dintre medicamentele comparator enumerate, doar pembrolizumab, nivolumab și asocierea nivolumab-ipilimumab sunt indicate la pacienții cu vârsta peste 12 ani.

În ceea ce privește beneficiul terapeutic adițional, acesta a fost considerat minor de către Comisia pentru Transparență prin raportare la nivolumab, ca terapie de primă linie pentru categoria de pacienți reprezentată de adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu expresia PD-L1 în celulele tumorale mai mică de 1%, cu un scor ECOG 0 sau 1 și fără metastaze cerebrale active.

5.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Institutul național de excelență în sănătate și îngrijiri medicale din Marea Britanie a publicat raportul de evaluare a medicamentului Opdualag pe site-ul propriu la data 7 Februarie 2024, având nr. TA950. Conform acestui raport, combinația nivolumab cu relatlimab este recomandată pentru tratamentul melanomului, cu respectarea acordului comercial prestabilit, însă cu recomandarea de întrerupere a terapiei după 2 ani sau mai devreme dacă se observă progresia bolii. Avizul favorabil rambursării a avut la bază rezultatele studiului clinic RELATIVITY-047.

În Marea Britanie, tratamentul cel mai utilizat pentru melanom, stadiul avansat este reprezentat de asocierea nivolumab cu ipilimumab dacă pacienții întrunesc criteriile de eligibilitate. Criteriile de eligibilitate au fost create având la bază următoarele aspecte: comorbiditățile prezente, starea de performanță, riscul de toxicitate a tratamentului, tolerabilitatea toxicității terapiei, prezența metastazelor cerebrale simptomatice și biologia tumorii. Dacă criteriile de eligibilitate nu se întrunesc, atunci, conform practicii medicale din Marea Britanie, se recomandă administrarea de nivolumab sau pembrolizumab. Majoritatea pacienților din Marea Britanie întrerup aceste tratamente după 2 ani. Având în vedere aceste aspecte, compania care a solicitat evaluarea tehnologiei Opdualag a preluat în modelul său economic presupunerea că terapia va fi sistată după 2 ani de zile.

5.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția nu a publicat raportul Opdualag pe site-ul instituției, la data redactării raportului DETM.

5.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

La data redactării raportului DETM, pe site-ul IQWiG nu este publicat raportul de evaluare a tehnologiei Opdualag.

5.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

La data redactării raportului DETM, pe site-ul G-BA nu este publicat raportul de evaluare a tehnologiei Opdualag.

6. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Medicamentul cu **DCI Combinații (Nivolumabum + Relatlimabum)** este rambursat pentru melanom în Marea Britanie și 7 state membre ale UE. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Grecia, Luxemburg și Polonia, conform declarației pe propria răspundere a solicitantului.



7. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator pentru tehnologia **Opdualag**, medicamentul cu DCI Nivolumabum.

Amintim că DCI Nivolumabum este încadrat în Sublista C „**DCI-uri 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**”, din P3: Programul național de oncologie. Medicamentul este poziționat în Listă atât la nr. 110, având alocat simbolul “ ****1Ω**” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi și care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate, cât și la nr. 127 având adnotarea „ ****1**”, aferentă terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Conform prevederilor OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Nivolumabum cu indicația de melanom se află în contract cost-volum.

Având în vedere indicația rambursată pentru Nivolumabum și indicația tehnologiei Opdualag, precum și prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DETM consideră că sunt respectate prevederile privind comparatorul din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru categoria de pacienți adulți.

Precizăm că solicitantul a propus compararea costului de tratament cu nivolumab în monoterapie versus costul terapiei cu Opdualag.

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, „Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,„.

Conform RCP Opdivo, „doza recomandată de OPDIVO este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni, sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de indicație și de populație,„ după cum este prezentat în tabelul următor.

Tabel nr. 4: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în monoterapie

Indicație*	Doza recomandată și durata perfuziei
Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant)	Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea de cel puțin 50 kg): 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute sau pe durata a 30 minute (tratament adjuvant pentru melanom, vezi pct. 5.1)
	Adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste și cu greutatea mai mică de 50 kg): 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 6 mg/kg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Carcinom renal Carcinom urotelial cu invazie musculară (CUIM) (tratament adjuvant)	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute
Cancer esofagian sau de joncțiune eso-gastrică (tratament adjuvant)	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, pentru primele 16 săptămâni, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute
Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici Limfom Hodgkin clasic Cancer scuamos de cap și gât Carcinom urotelial Carcinom scuamos esofagian	240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute

*Conform indicației pentru monoterapie de la pct. 4.1.

Extras RCP Opdivo

Conform CaNaMed versiunea existentă la momentul depunerii dosarului, respectiv 26.04.2024, medicamentul Opdivo avea următoarele prețuri/ambalaj.

4070	W65560002	OPDIVO 10 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG - IRLANDA	NIVOLUMABUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 10 ml (100 mg conc. pt. sol. perf.) (3 ani - flacon nedeschis)	L01FF01	MI	inovativ	4.936,17	4.966,17	5.451,20
4071	W65560001	OPDIVO 10 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG - IRLANDA	NIVOLUMABUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 40 mg conc. pt. sol. perf. (2 ani)	L01FF01	MI	inovativ	1917,59	1947,59	2161,02
4072	W65560004	OPDIVO 10 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG - IRLANDA	NIVOLUMABUM	Cutie cu 1 flac. din sticlă de tip I x 12 ml (120 mg conc. pt. sol. perf.) (2 ani)	L01FF01	MI	inovativ	5.978,99	6.008,99	6.587,95

Conform RCP Opdivo, „fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține nivolumab 10 mg.

Un flacon a 4 ml conține nivolumab 40 mg.

Un flacon a 10 ml conține nivolumab 100 mg.

Un flacon a 12 ml conține nivolumab 120 mg.

Un flacon a 24 ml conține nivolumab 240 mg.,,

Așadar, considerând 1 flacon de 12 ml Opdivo, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 6587,95 lei și o doză de 480 mg la 4 săptămâni, costul terapiei pentru 1 an de zile cu Opdivo este **316.223,76 lei** (4 flacoane x 12 luni x preț/flacon).

Costul terapiei pentru 1 an de zile cu Opdualag este **762.450,24 lei** (2 flacoane x 12 luni x preț/flacon).

Impactul bugetar al terapiei cu Opdualag este pozitiv, raportat la terapia cu Opdivo (+ 141,110 %).

8. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Autorizația de studii clinice și raportul intermediar care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	45
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	20
Costul terapiei: impact bugetar pozitiv	0
TOTAL: 65 de puncte	

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Combinatii (Nivolumabum+Relatlimabum)** și DC **Opdualag 240 mg/80 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică „**tratatamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%**”, întrunește punctajul de **inclușdere 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.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Combinatii (Nivolumabum+Relatlimabum)** pentru indicația „**tratatamentul de primă linie al melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți cu expresie a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale < 1%**”,.

Referințe bibliografice:

1. RCP Opdualag
2. EPAR Opdualag
3. AVIZ HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20456_OPDUALAG_PIC_INS_AvisDef_CT20456.pdf
4. Aviz NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta950/resources/nivolumabrelatlimab-for-untreated-unresectable-or-metastatic-melanoma-in-people-12-years-and-over-pdf-82615722283717>
5. HG nr. 720/2008 actualizat
6. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
7. OMS nr. 861/2014 actualizat
8. OMS NR. 2408/2023 actualizat
9. Clinical Trials Register
10. Clinical trials.gov
11. Campania “Protecția Solară – Un Pas Important Spre Sănătate!” 1 Iulie- 30 Septembrie 2021 ANALIZA DE SITUAȚIE https://insp.gov.ro/download/cnepss/stare-de-sanatate/determinantii_starii_de_sanatate/mediul_inconjurator/Analiza-de-situatie-Campanie-de-Mediu-2021.pdf
12. JAMA Dermatol, 2022 May 1;158(5):495-503., doi:10.1001/jamadermatol.2022.0160., Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040
13. Melanom, Ghid de Diagnostic si Tratament, Dr. Alin Nicolescu și colab., 2019
14. AJCC CANCER STAGING MANUAL Seventh Edition, https://www.facs.org/media/j30havvf/ajcc_7thed_cancer_staging_manual.pdf

Raport finalizat în data de: 15.07.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu