



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIVOLUMABUM

INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale a CUIM

Data depunerii dosarului

12.12.2023

Numărul dosarului

38991

PUNCTAJ: 95



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 eliberării APP: 23 Aprilie 2020
1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: emulsie pentru perfuzare

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă		
Concentrație	10 mg/ml		
Calea de administrare	intravenoasă		
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 fl x 4 ml	Cutie x 1 fl x 10 ml	Cutie x 1 fl x 12 ml

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 actualizat, publicat în MO nr. 283/02.04.2024

Mărimea ambalajului	Cutie x 1 fl x 4 ml	Cutie x 1 fl x 10 ml	Cutie x 1 fl x 12 ml
Concentrație	40 mg	100 mg	120 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2161,02	5451,28	6587,95
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2161,02	5451,28	6587,95

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale a CUIM.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului.

Testare PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu OPDIVO pe baza expresiei tumorale a PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat.

OPDIVO în monoterapie



Doza recomandată de OPDIVO este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni (durata perfuziei de 30 de minute), **sau** 480 mg la fiecare 4 săptămâni (durata perfuziei de 60 de minute).

Dacă pacienții cu melanom, RCC, OC, GEJC sau cu **CUIM (în tratament adjuvant)** trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. În schimb, dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament 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 tratamentului

Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab sau cu alte medicamente, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durată maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație).

În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni.

Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor pentru OPDIVO administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, cu excepția adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom.

Vârstnici

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

Mod de administrare

OPDIVO este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 sau 60 minute, în funcție de doză. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, aprotic, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm . OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Doza totală de OPDIVO necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale a CUIM*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Carcinomul urotelial - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Carcinomul urotelial (CU) își are originea în celulele uroteliale (numite și celule de tranziție) care căpтуșesc vezica urinară, ureterul și pelvisul renal. Majoritatea (90%) dintre CU provin din vezica urinară, în timp ce până la 10% provin din tractul urinar superior (uretere și/sau pelvis renal). Deși majoritatea pacienților prezintă boală neinvazivă, 15% până la 25% dintre CU, fie prezintă, sau în cele din urmă progresează la boală musculară invazivă sau metastatică. Odată ce a invadat muscularis propria, CU a vezicii urinare, denumită în mod obișnuit cancerul vezicii urinare invaziv muscular (MIBC sau CUIM), este o boală agresivă care necesită tratament multimodal, care include intervenții chirurgicale radicale sau radioterapie cu sau fără chimioterapie.

Supraviețuirea depinde, printre altele, de stadiul patologic al bolii; pentru pacienții cu pT0 se raportează o OS mediană de 11,3 ani, pentru pT2 se raportează o OS mediană de 6,25 ani, în timp ce pentru cei cu pT3/T4 este raportată o OS mediană de 2 ani.

În ciuda tratamentului multimodal, mai mult de 50% dintre pacienții cu MIBC vor dezvolta în cele din urmă metastaze; în cazul recidivei metastatice, prognosticul este sumbru, cu o supraviețuire globală (OS) mediană de până la 15 luni pentru chimioterapie și de până la 21 de luni când se adaugă un inhibitor al punctului de control imun ca terapie de întreținere pentru pacienții fără progresia bolii după finalizarea terapiei de primă linie.

Carcinomul urotelial invaziv muscular al tractului urinar superior (UTUC) este mai puțin frecvent. Conform datelor din literatura de specialitate nu este pe deplin înțeles dacă UTUC reprezintă aceeași entitate de boală sau diferită de MIBC. Cu toate acestea, deoarece se referă la un loc anatomic diferit și un model de răspândire limfogenă, cursul bolii și tipul metastazelor pot diferi. Similar cu MIBC, UTUC invaziv muscular este o boală agresivă care necesită o intervenție chirurgicală radicală cu o supraviețuire mediană fără boală (DFS) de 30 de luni.

Chimioterapia adjuvantă pe bază de cisplatină este utilizată în tratamentul UTUC invaziv muscular pe baza rezultatelor studiului POUT (chimioterapie perioperativă versus supraveghere în UTUC).

Epidemiologie

CU al vezicii urinare este printre cele mai frecvente 10 tipuri de cancer din lume, cu cele mai mari rate de incidență observate la bărbații din Europa (rata de incidență standardizată în funcție de vârstă (ASR) la 100.000 în Europa de Sud este de 26,5, iar în Europa de Vest este de 22,5) și America de Nord (ASR este 19.7).

Prezentare clinică, diagnostic și prognostic

Cel mai frecvent simptom al cancerului de vezică urinară este hematuria nedureroasă, observată la > 80% dintre pacienți. Alții pot prezenta, de asemenea, simptome iritative, cum ar fi disurie, frecvență sau urgență.

Diagnosticul patologic trebuie pus în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) dintr-o biopsie obținută în timpul rezecției transuretrale a tumorii vezicii urinare (TURBT). Tumorile ar trebui clasificate ca tumori de grad înalt și de grad scăzut conform celor mai recente criterii ale OMS. MIBC ar trebui să fie stadializat în conformitate cu sistemul tumoră-nodul-metastaze (TNM).

TURBT completă reprezintă tratamentul de elecție pentru orice tumoră inițială a vezicii urinare, urmată de instilații în funcție de stratificarea riscului în NMIBC (cancerul vezicii urinare non-invaziv muscular). În MIBC tratamentul este mult mai extins (prezentat mai jos).

Management și tratament

Chimioterapia neoadjuvantă

Pacienții cu MIBC, definit ca stadiul T2-T4a, N0 și M0, prezintă un risc ridicat de a dezvolta boli metastatice, chiar și după ce au fost supuși unei cistectomii radicale (RC), care reprezintă tratamentul standard de îngrijire. Chimioterapia neoadjuvantă pe bază de cisplatină a demonstrat în mod constant un beneficiu de supraviețuire atunci când este administrată înainte de intervenția chirurgicală. Acest lucru a fost demonstrat într-o meta-analiză din 2003 a 11 studii randomizate care au comparat chimioterapia neoadjuvantă pe bază de cisplatină plus terapia locală cu terapia locală în monoterapie. Comparativ cu terapia locală, chimioterapia combinată neoadjuvantă pe bază de cisplatină a dus la o îmbunătățire a supraviețuirii globale (supraviețuirea globală la cinci ani de 50% față de 45%, hazard ratio (HR) 0,87, 95% CI 0,78-0,98) și un risc mai scăzut de recidivă (HR pentru recurență 0,81, IC 95% 0,74-0,90). Acest lucru s-a tradus într-un beneficiu absolut de supraviețuire fără boală (DFS) de 7%.

Rezultatul OS este afectat de răspunsul patologic la terapia neoadjuvantă. Pentru pacienții care au avut o boală reziduală < ypT2N0, rata OS pe 5 ani este de 75%-80%. Pentru pacienții cu stadiu post RC ≥ ypT2N0, rata OS pe 5 ani este de 20%-45%. Rata OS pe 5 ani pentru pacienții care nu au primit cisplatină neoadjuvantă cu boală reziduală cu risc ridicat de pT3–pT4 pN0 sau orice pT pN+ la RC este raportată la 37%-50% (OS mediană nu este raportată).

Pentru pacienții cu UTUC nu au fost publicate încă studii clinice randomizate (RCT), dar datele prospective dintr-un studiu de fază II au arătat că utilizarea chimioterapiei neoadjuvante a fost asociată cu o rată de răspuns patologic complet de 14% pentru UTUC de grad înalt.

Chimioterapia adjuvantă

Deși nu există încă dovezi suficiente pentru utilizarea de rutină a chimioterapiei adjuvante în practica clinică pentru MIBC și UTUC, este probabil ca pacienții cu risc ridicat, cum ar fi cei cu boală extravezicală și/sau ganglionară pozitivă care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă să beneficieze cel mai mult de chimioterapie adjuvantă (3).

Cistectomia radicală (RC) fără nicio terapie neoadjuvantă reprezintă alegerea principală de tratament pentru pacienții inapți să primească chimioterapie pe bază de cisplatină (până la 65% dintre pacienți) din cauza funcției renale deficitare, vârsta înaintată, pierderea auzului, neuropatie periferică sau starea slabă de performanță și/sau insuficiență cardiacă clasa III NYHA. Unele date indică faptul că pot exista rezultate îmbunătățite cu adăugarea chimioterapiei adjuvante pe bază de platină în UTUC.

Studiul POUT, un studiu deschis de fază III care a înrolat 261 de pacienți UTUC cu boală invazivă musculară (adică, pT2-4, N orice stadiu) sau boală pozitivă cu noduli (adică, T orice stadiu, N1-3) care au suferit nefroureterectomie, a arătat că chimioterapia adjuvantă a îmbunătățit DFS comparativ cu monitorizarea atentă (la o perioadă de trei ani DFS a fost de 71% față de respectiv, 46%, cu un hazard ratio (HR) 0,45, 95% CI 0,30-0,68).

Cele mai extinse date despre sistemul de operare pentru o astfel de abordare provin dintr-un studiu observațional din National Cancer Database ce a inclus 3253 de pacienți care au suferit nefroureterectomie radicală între 2004 și 2012 pentru carcinom urotelial cu risc ridicat al tractului urinar superior. Toți pacienții au avut o tumoră primară T3-T4 și/sau boală ganglionară pozitivă. În această analiză, 762 de pacienți au fost supuși chimioterapiei adjuvante, iar 2491 au fost puși sub observație. Deși este probabilă distorsiunea de selecție, OS la o urmărire mediană de 50 de luni a fost mai mare cu chimioterapia adjuvantă comparativ cu monitorizarea (mediana de 47 de luni față de 36 de luni, rata de supraviețuire la cinci ani a fost de 44% față de 36%, HR 0,77, IC 95% 0,68-0,88).

Principala limitare a utilizării chimioterapiei adjuvante pentru UTUC avansat rămâne capacitatea limitată de a administra regimul pe bază de doză completă de cisplatină după nefro-ureterectomia radicală (RNU), având în vedere că această procedură chirurgicală este probabil să afecteze funcția renală.

Inhibitorii căii PD-1/PD-L1 au fost aprobați pentru tratamentul CU metastatic. Nivolumab (un inhibitor PD-1) a fost aprobat la pacienții cu CU nerezecabilă sau metastatică local avansată, după eșecul terapiei anterioare pe bază de platină. Pembrolizumab (un alt inhibitor PD-1) a fost aprobat pentru tratamentul CU local avansat sau metastatic la pacienții care au primit anterior chimioterapie pe bază de platină și la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS) ≥ 10. Atezolizumab (un inhibitor PD-L1) a fost aprobat pentru tratamentul pacienților cu CU local avansat sau metastatic

după chimioterapie care conține platină sau la pacienții care sunt considerați eligibili pentru cisplatină și ale căror tumori au o expresie PD-L1 \geq 5%. Avelumab (un inhibitor PD-L1) a fost aprobat pentru tratamentul de întreținere de primă linie al pacienților cu CU local avansat sau metastatic, care nu progresează după chimioterapia pe bază de platină.

În prezent, niciun agent nu este aprobat în tratamentul adjuvant al CUIM. Există o nevoie nesatisfăcută la pacienții care prezintă boală reziduală cu risc ridicat după RC, indiferent dacă au primit chimioterapie neo-adjuvantă, mai ales dacă nu sunt eligibili pentru chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatină.

Figura 1 de mai jos prezintă recomandările ghidurilor ESMO 2021 pentru managementul pacienților cu cancer de vezică urinară confirmat histopatologic.

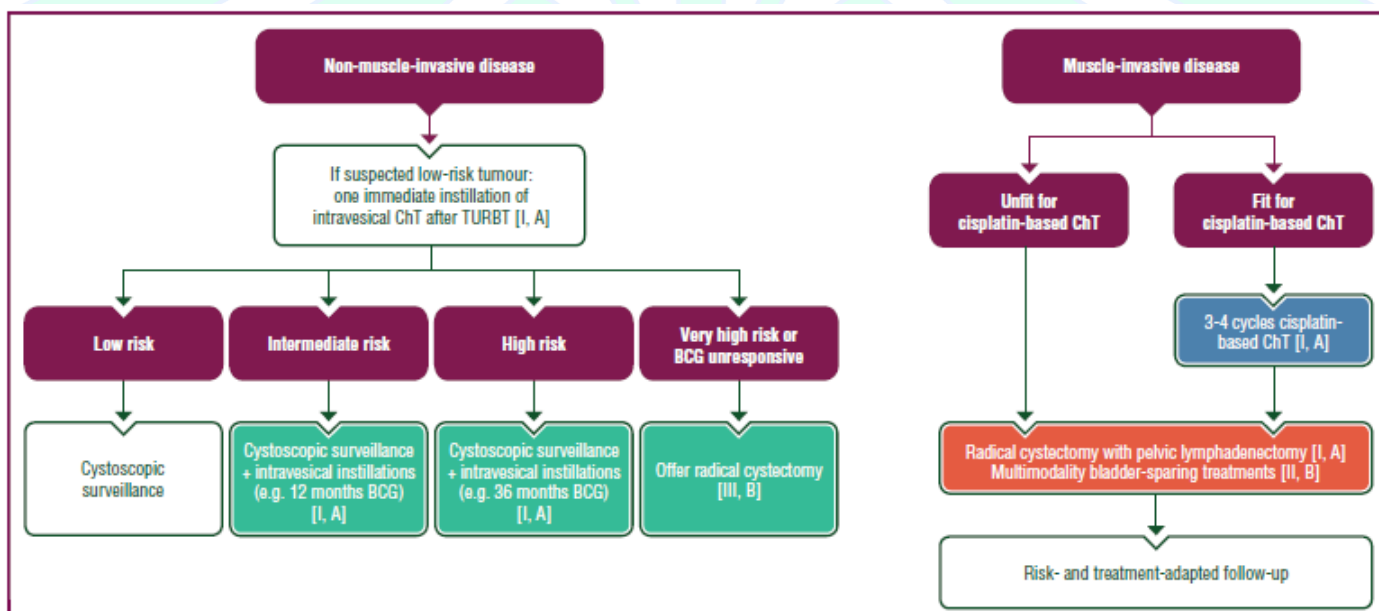


Figura 1. Managementul pacienților cu cancer de vezică urinară confirmat histopatologic

Mov: categorii generale sau stratificare; roșu: intervenție chirurgicală; albastru: terapie anticancer sistemică; turcoaz: combinație de tratamente sau alte tratamente sistemice; alb: alte aspecte ale managementului.

BCG, bacilul Calmette-Guerin; ChT, chimioterapie; TURBT, rezecția transuretrală a tumorii vezicii urinare.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul CA209274, Studiu randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab în tratament adjuvant, comparativ cu placebo – studiu în desfășurare (data estimată de finalizare: 27.05.2027)

Siguranța și eficacitatea nivolumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat cu comparator placebo, dublu-orb (CA209274). Studiul a înrolat pacienți (cu vârsta de 18 ani sau peste) la care s-a efectuat rezecția radicală a carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu origine în vezica urinară sau în tractul urinar superior (pelvisul

renal sau ureteră) și care prezintă risc crescut de recidivă. **Criteriile de stadializare patologică a CUIM care definesc pacienții cu risc crescut au fost ypT2-ypT4a sau ypN+ pentru pacienții adulți cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin, și pT3-pT4a sau pN+ pentru pacienții adulți cărora nu li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin și care nu erau eligibili sau au refuzat chimioterapia adjuvantă cu cisplatin.** Studiul a înrolat pacienți indiferent de statusul PD-L1, având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1 (un scor de performanță ECOG egal cu 2 a fost permis pentru pacienții ineligibili pentru chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin). Expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună activă confirmată sau suspectată, pacienții cărora li s-a administrat tratament cu orice tip de chimioterapie, radioterapie, medicamente biologice pentru cancer, terapie intravezicală sau terapie investigatională în ultimele 28 zile dinaintea primei administrări a medicamentului de studiu.

În total, 709 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab 240 mg (n = 353) la fiecare 2 săptămâni, sau placebo (n = 356) la fiecare 2 săptămâni, **până la recidivă sau toxicitate inacceptabilă, pentru o durată maximă a tratamentului de 1 an.** Dintre aceștia, 282 pacienți au avut expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$; 140 în brațul de tratament cu nivolumab și 142 în brațul cu administrare de placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul patologic ganglionar (N+, comparativ cu N0/x cu < 10 ganglioni excizați, comparativ cu N0 cu ≥ 10 ganglioni excizați), expresia PD-L1 la nivelul celulelor tumorale ($\geq 1\%$ comparativ cu $< 1\%$ /nedeterminată) și de utilizarea chimioterapiei neoadjuvante cu cisplatin. Evaluările tumorale imagistice trebuiau efectuate la fiecare 12 săptămâni de la data administrării primei doze până în săptămâna 96, apoi la fiecare 16 săptămâni din săptămâna 96 până în săptămâna 160, iar ulterior la fiecare 24 săptămâni până la recidivă non-urotelială sau oprirea tratamentului (oricare dintre acestea a survenit mai târziu), timp de maxim 5 ani.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără semne de boală (DFS) la toți pacienții randomizați și DFS la pacienții randomizați cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$. DFS a fost definită ca intervalul de timp dintre data randomizării și data primei recidive documentate, conform evaluării de către investigator (recidivă urotelială locală, recidivă non-urotelială locală sau recidivă la distanță), sau data survenirii morții (din orice cauză), oricare dintre acestea a avut loc prima. **Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea generală (SG).**

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 66 ani (interval: 34 - 92 ani), 76% dintre pacienți au fost de sex masculin și 76% au fost caucazieni. **Un procent de 82% dintre pacienți au avut cancer de vezică cu invazie musculară (MIBC, muscle invasive bladder cancer), 18% au avut carcinom urotelial al tractului superior (UTUC, upper tract urothelial carcinoma) (pelvisul renal și ureteră),** la 42% dintre pacienți s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant, 45% dintre pacienți au avut N+ la rezecția radicală, pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 (61%), 1 (37%) sau 2 (2%), iar 7% dintre pacienți au avut un nivel al hemoglobinei < 10 g/dl.

La analiza interimară primară predefinită, la **pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$, care au reprezentat aproximativ 40% din populația studiată** (perioadă minimă de monitorizare de 6,3 luni și perioadă mediană de monitorizare de 22,1 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a DFS în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab comparativ cu placebo. DFS mediană, conform determinării de către investigator, nu a fost atinsă (Î 95%: 21,19, N.A.) pentru nivolumab comparativ cu 8,41 luni (Î 95%: 5,59; 21,19) pentru placebo, HR 0,55 (Î 98,72%: 0,35; 0,85), valoarea $p = 0,0005$. Analiza primară a DFS a inclus cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer. Rezultatele pentru DFS cu și fără cenzurare pentru un nou tratament anti-cancer au fost constante.

Îmbunătățirea DFS a fost confirmată într-o analiză actualizată descriptivă a DFS, la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (perioadă minimă de monitorizare de 11,4 luni și perioadă mediană de monitorizare de 25,5 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab). Rezultatele privind eficacitatea din această analiza interimară primară și analiza actualizată descriptivă sunt prezentate în Tabelul 1 și Figurile 2 și 3.

Au fost efectuate la pacienți analize pe subgrup predefinite, exploratorii, descriptive, bazate pe tratamentul anterior cu cisplatin în context neoadjuvant.

La subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ cărora li s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant ($n = 118$), HR pentru DFS a fost de 0,37 (Î 95%: 0,22; 0,64); DFS mediană nu a fost atinsă pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, a fost de 8,41 luni pentru brațul cu administrare de placebo. La subgrupul de pacienți cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ cărora nu li s-a administrat anterior cisplatin în context neoadjuvant ($n = 164$), HR pentru DFS a fost de 0,69 (Î 95%: 0,44; 1,08); DFS mediană a fost de 29,67 luni pentru brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, de 11,37 luni pentru brațul cu administrare de placebo.

Astfel, analizele de subgrup ale DFS în subpopulația PD-L1 $\geq 1\%$ au sugerat că efectul tratamentului a favorizat nivolumab față de placebo, indiferent de utilizarea chimioterapiei neoadjuvante pe bază de cisplatină.

Cu toate acestea, la pacienții cu carcinom urotelial al tractului superior care au avut o tumoare a pelvisului renal sau a ureterului, DFS a favorizat placebo față de nivolumab. La analiza DFS intermediară planificată, pentru pacienții incluși în subgrupul cu o tumoare în pelvisul renal din populația ITT ($n=96$), HR a fost 1,23 (IC 95%: 0,67; 2,23), iar pentru pacienții din subgrupul cu o tumoare de ureter ($n=53$) acesta a fost 1,56 (IC 95%: 0,70; 3,48).

În subpopulația PD-L1 $\geq 1\%$, pentru pacienții cu o tumoare a pelvisului renal ($n=33$), mediana DFS a fost de 11,2 luni în grupul cu nivolumab față de neatinsă în grupul placebo; HR 3,52 (95% CI: 0,92; 13,49). Datorită numărului mic de pacienți, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, iar numărul de pacienți cu o tumoare la nivelul ureterelor a fost prea mic pentru a determina un efect relativ al tratamentului ($n=19$).

Cu toate acestea, nu este clar dacă, în practica clinică efectul general al tratamentului ar putea fi generalizat și benefic pentru pacienții cu carcinom urotelial al tractului superior.

Tabel nr.1: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209274) – prima analiză intermediară (data cut-off 17.07.2020) și analiza actualizată (data cut-off 01.02.2021)

	ITT population		PD-L1 $\geq 1\%$ (licensed population)	
	Nivolumab (n=353)	Placebo (n=356)	Nivolumab (n=140)	Placebo (n=142)
Primary outcome: interim analysis of DFS (data cut-off 17 July 2020), minimum follow-up of 5.9 months				
Median duration of follow-up, months	20.9	19.5	22.1	18.7
Number of DFS events	170	204	55	81
Median DFS, months	20.8	10.8	Not reached	8.4
Hazard ratio (98% CI)	0.70 (0.55 to 0.90), p<0.001		0.55 (0.35 to 0.85), p<0.001	
DFS rate at 6 months	75%	60%	74%	56%
DFS rate at 12 months	63%	47%	67%	46%
Primary outcome: updated analysis of DFS (data cut-off 1 February 2021), minimum follow-up of 11 months				
Median duration of follow-up, months	24.4	22.5	25.5	22.4
Number of DFS events	175	213	56	85
Median DFS, months	22.0	10.9	Not reached	8.4
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.57 to 0.85)		0.53 (0.38 to 0.75)	
DFS rate at 24 months	48%	39%	59%	37%
DFS rate at 30 months	45%	36%	53%	34%
Secondary outcome: NUTRFS (data cut-off 17 July 2020), minimum follow-up of 5.9 months				
Number of NUTRFS events	162	190	54	78
Median NUTRFS, months	22.9	13.7	Not reached	10.8
Hazard ratio (95% CI)	0.72 (0.59 to 0.89)		0.55 (0.39 to 0.79)	
NUTRFS rate at 6 months	77%	63%	75%	57%
NUTRFS rate at 12 months	65%	50%	69%	47%

ITT=intention-to-treat; PD-L1=programmed death-ligand 1; DFS=disease-free survival; CI=confidence interval; NUTRFS= non-urothelial tract recurrence free survival

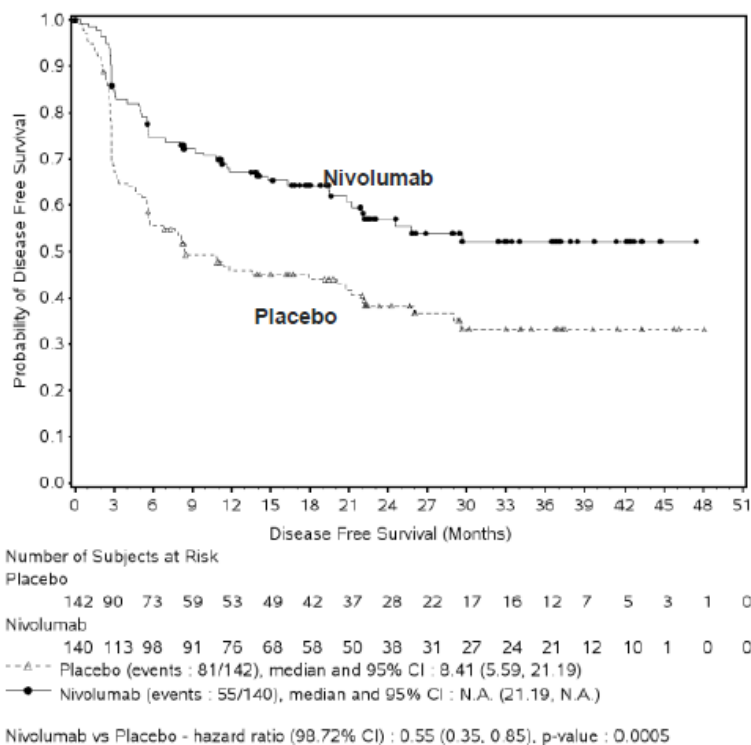


Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru DFS la pacienții cu expresie PD-L1 la nivelul celulelor tumorale $\geq 1\%$ (CA209274)

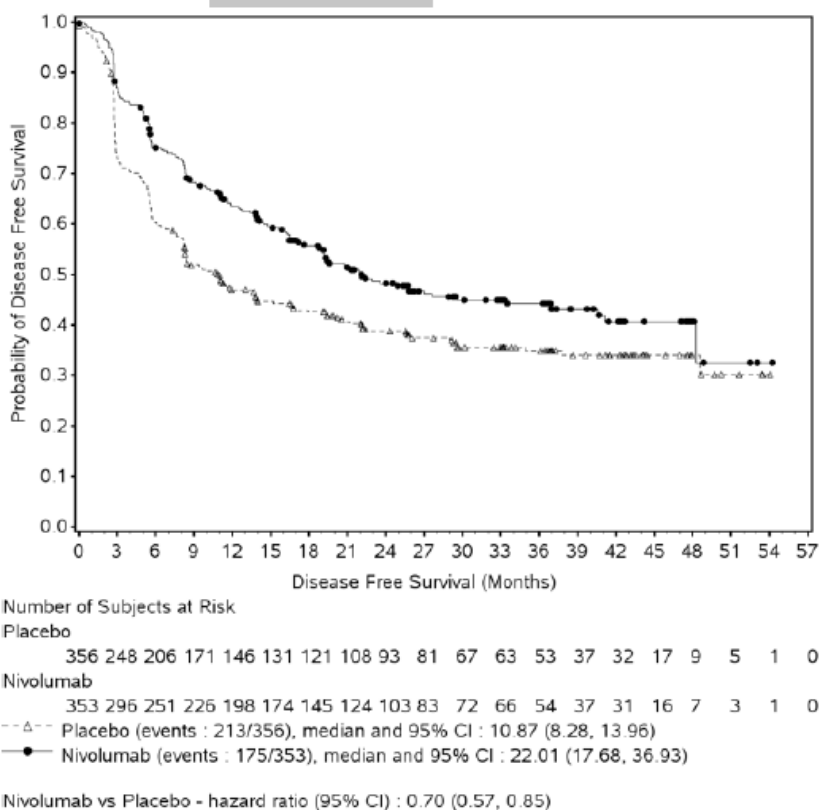


Figura 3. Curbele Kaplan-Meier pentru DFS la populația totală de pacienți inclusă în studiu (CA209274)



Datele de siguranță

Nu au fost observate noi preocupări legate de siguranță pentru această nouă indicație pentru nivolumab, însă unele evenimente adverse (EA) au fost mai frecvente la această populație de pacienți comparativ cu alte populații de pacienți tratați cu nivolumab.

În CA209274, rezultatele de siguranță au fost disponibile la data limită din iulie 2020, după o durată medie a tratamentului de 8,8 luni în grupul nivolumab și 8,2 luni în grupul placebo. Rezultatele au fost publicate numai pentru întreaga populație inclusă în studiul de siguranță și au fost raportate ca similare în subpopulația PD-L1 $\geq 1\%$.

Orice EA apărut în urma tratamentului a fost raportat de 99% (347/351) dintre pacienții din grupul cu nivolumab și 95% (332/348) din grupul placebo și acestea au fost considerate a fi datorate tratamentului la 77% și, respectiv, 55% dintre pacienți.

În grupurile cu nivolumab și, respectiv, placebo, pacienții care au raportat un EA de grad 3 sau mai mare au fost de 43% față de 37%, pacienții cu un EA grav raportat au fost de 30% în fiecare grup, procentul de EA care au dus la întârzieri ale dozei a fost de 46% față de 42% și pacienții care au întrerupt terapia din cauza unui EA au fost de 18% față de 9,2%.

Cele mai frecvent raportate EA de orice grad apărute la tratament cu o incidență $> 15\%$ în grupul tratat cu nivolumab sau placebo au fost: prurit (30% față de 16%), diaree (29% față de 26%), oboseală (27% față de 24%), infecție a tractului urinar (20% față de 19%), erupție cutanată (19% față de 9,8%), greață (16% față de 13%) și constipație (13% față de 15%).

În grupul nivolumab al populației de siguranță (n=351) au fost raportate următoarele reacții adverse imuno-relative cu o incidență $\geq 2\%$: erupții cutanate (11%), hipotiroidism (10%), hipertiroidism (9,1%), pneumonită (4,8%), diaree/colită (4,0%), hepatită (2,8%) și nefrită/disfuncție renală (2,0%).

Concluzii

Conform EPAR OPDIVO, rezultatele DFS raportate în studiul CA209274 au arătat un avantaj pentru nivolumab comparativ cu placebo în populația PD-L1 $\geq 1\%$ pentru obiectivul principal dublu. Acest efect este susținut în timp, așa cum arată separarea clară a curbilor KM, care par să atingă un platou după 30 de luni, indicând beneficiul pe termen lung. Obiectivele secundare, cum ar fi DMFS și PFS2, pentru care curbele KM indică, de asemenea, efecte susținute și platouri oferă un sprijin suplimentar pentru beneficiul nivolumab la pacienții cu PD-L1 $\geq 1\%$.

Datele OS sunt încă imature. Chiar dacă acest fapt constituie o limitare în contextul unui tratament adjuvant, un efect în detrimentul OS este considerat improbabil din motivele menționate mai sus, iar rezultatele DFS actualizate disponibile (mărimea efectului și durata) și analizele suplimentare (obiective secundare) sunt considerate suficiente pentru a susține beneficiile clinice în cadrul acestui tratament. DAPP va furniza rezultatele celei de-a 2-a analize interimare planificate și analiza finală a OS pentru a caracteriza în continuare eficacitatea nivolumab la subiecții cu nivel de expresie a celulelor tumorale PD-L1 $\geq 1\%$ până în decembrie 2027.

Nu există preocupări noi legate de siguranță și nu au fost identificate incertitudini majore referitoare la siguranța terapiei cu nivolumab. Toxicitatea și tolerabilitatea tratamentului adjuvant cu nivolumab sunt oarecum mai reduse comparativ cu placebo, așa cum arată numărul mai mare de reacții adverse severe, întârzieri ale dozei și întreruperi din cauza reacțiilor adverse, dar pare gestionabil și ar putea fi acceptabil în contextul unei terapii eficiente.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia pentru Transparență prin avizul adoptat la data de 12 octombrie 2022 acordă un beneficiu **important** numai pentru **indicația terapeutică restrânsă**: ca monoterapie în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom urotelial cu infiltrare musculară (CUIM) cu risc crescut de recidivă după excizia completă, ale căror celule tumorale exprimă PD-L1 la un prag $\geq 1\%$, care:

- au primit chimioterapie neoadjuvantă, sau
- nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și nu sunt eligibili/sau au refuzat chimioterapia adjuvantă pe bază de cisplatină și

un **beneficiu insuficient** pentru alte situații cuprinse în indicația autorizată.

Luând în considerare următoarele elemente:

- demonstrarea unui câștig în supraviețuirea fără boală comparativ cu monitorizarea într-un studiu randomizat, dublu-orb (mediana nu a fost atinsă (IC 95%: 21,19; NA) în grupul nivolumab față de 8,41 luni (IC 95%: 5,59; 21,19) în grupul placebo, HR: 0,55 (98,72% CI: 0,35; 0,85), $p = 0,0005$),
- imposibilitatea de a trage concluzii cu privire la supraviețuirea globală legată de imaturitatea datelor privind acest criteriu,
- profilul de toxicitate marcat de apariția evenimentelor adverse de grad ≥ 3 la aproape unul din doi pacienți,

Comisia consideră că, pe baza datelor furnizate până în prezent, OPDIVO (nivolumab) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în strategia terapeutică pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom urotelial cu infiltrare musculară (CUIM) cu risc ridicat de recidivă după excizia completă, ale căror celule tumorale exprimă PD-L1 la un prag $\geq 1\%$, care au primit chimioterapie neoadjuvantă, sau nu au primit chimioterapie neoadjuvantă și nu sunt eligibili/sau au refuzat chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatină.

NICE/SMC

Ghidul de evaluare NICE publicat la data de 10 august 2022 face următoarele recomandări:

Nivolumab este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul adjuvant al cancerului urotelial invaziv muscular, care prezintă un risc ridicat de recidivă după rezecția radicală la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 la un nivel de 1% sau mai mult, numai dacă:

- tratamentul adjuvant cu chimioterapie pe bază de platină nu este indicat și
- firma furnizează nivolumab conform acordului comercial.

Comitetul a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Rezecția radicală (chirurgia) are ca scop îndepărtarea tuturor urmelor de cancer. Tratamentul adjuvant are ca scop reducerea riscului de revenire a cancerului după rezecție. Îngrijirea standard pentru cancerul urotelial cu invazie musculară care prezintă un risc ridicat de recidivă după rezecția radicală este tratamentul adjuvant cu chimioterapie pe bază de platină sau cea mai bună îngrijire de susținere.
- Dovezile din studiile clinice arată că tratamentul adjuvant cu nivolumab reduce riscul de revenire al cancerului în comparație cu placebo. Cu toate acestea, este incert dacă nivolumab crește durata de viață a pacienților, deoarece aceste date nu sunt încă disponibile. O comparație indirectă a tratamentului dintre nivolumab și chimioterapia pe bază de platină este, de asemenea, foarte incertă.
- Compania nu a furnizat estimări ale eficienței costurilor care compară nivolumab cu chimioterapia pe bază de platină. Estimările cele mai probabile ale raportului cost-eficacitate pentru nivolumab în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere sunt incerte. Dar, aceste estimări se încadrează în ceea ce NICE consideră de obicei o utilizare acceptabilă a resurselor NHS atunci când chimioterapia pe bază de platină nu este o opțiune potrivită. Prin urmare, tratamentul adjuvant cu nivolumab este recomandat numai dacă chimioterapia adjuvantă pe bază de platină nu este indicată.

Conform avizului SMC nr. 2503/13.01.2023 și ca urmare a procesului de evaluare aplicat medicamentelor echivalente orfane, nivolumab este acceptat pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland pentru indicația „*monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom urotelial invaziv muscular (MIUC) cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale $\geq 1\%$, care prezintă un risc ridicat de recidivă după rezecția radicală a MIUC*”.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, de fază III, supraviețuirea fără boală a fost îmbunătățită semnificativ cu nivolumab ca adjuvant, comparativ cu placebo la pacienții cu MIUC cu risc crescut de recidivă după intervenția chirurgicală.

Acest aviz se aplică numai în contextul acordurilor aprobate ale NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), care ia în considerare rezultatele de rentabilitate care au stat la baza deciziei sau PAS/prețurile de listă echivalente sau mai mici.

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A22-53/28.07.2022 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al nivolumab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în tabelul nr. 2 de mai jos.

Tabel nr. 2. Nivolumab - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Pacienți adulți cu carcinom urotelial invaziv muscular, cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale \geq 1% și risc crescut de recidivă după rezecția completă, pentru care terapia cu cisplatină este indicată pentru tratamentul adjuvant</i>	- Cisplatină + gemcitabină sau ^b - Cisplatină + metotrexat	Beneficiul adițional nu este dovedit
<i>Pacienți adulți cu carcinom urotelial invaziv muscular, cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale \geq 1% și risc crescut de recidivă după rezecția completă, pentru care terapia cu cisplatină nu este indicată pentru tratamentul adjuvant^c</i>	Monitorizare atentă Monitorizare conștientă	Dovada unui beneficiu adițional minor^d

*a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.
 b. Beneficiul adițional poate fi demonstrat comparativ cu una dintre opțiunile de terapie menționate; de regulă, acest lucru e posibil ca pe baza unui singur studiu comparativ
 c. Potrivit G-BA, această indicație include pacienții care, în general, nu sunt eligibili pentru chimioterapia cu cisplatină (de exemplu, din cauza sănătății generale precare sau a funcției renale precare), sau care au primit deja chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatină și din acest motiv nu sunt eligibili pentru o nouă terapie cu cisplatină. Prin urmare, conform G-BA, există o populație eterogenă de pacienți.
 d. Majoritatea pacienților incluși în studiul CA209-274 au avut ECOG PS de 0 sau 1. Doar 2,5% dintre pacienții din subpopulația relevantă a studiului au avut un ECOG PS de 2. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu ECOG PS \geq 2.*

Decizia G-BA publicată la data de 17.11.2022 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu nivolumab în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), ca monoterapie pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (MIUC) cu expresia celulelor tumorale PD-L1 \geq 1% la adulții cu nivel crescut de recidivă după rezecția radicală a MIUC, este astfel:

1. Adulți cu carcinom urotelial invaziv muscular cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale \geq 1 % și risc ridicat de recidivă după rezecția completă, care sunt eligibili pentru tratamentul adjuvant cu cisplatină

Terapia comparativă adecvată: Cisplatină + gemcitabină sau cisplatină + metotrexat

Amplora și probabilitatea beneficiului adițional al nivolumab comparativ cu ACT: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

2. Adulți cu carcinom urotelial invaziv muscular cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale \geq 1 % și risc ridicat de recidivă după rezecția completă, care nu sunt eligibili pentru tratamentul adjuvant cu cisplatină, sau au primit anterior tratament neoadjuvant cu cisplatină.

Terapia comparativă adecvată: Monitorizare atentă, conștientă.

Amplourea și probabilitatea beneficiului adițional al nivolumab comparativ cu ACT: ***dovada unui beneficiu adițional necuantificabil.***

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total, în **13** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Suedia, Republica Cehă, Polonia și Spania.

Precizare DETM

Solicitantul Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL a depus la dosar autorizația studiului clinic desfășurat pe teritoriul României și raportul de date interimare al acestuia, pentru medicamentul OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, respectiv autorizația nr. 30914/07.04.2016 pentru desfășurarea studiului clinic Protocol nr. CA209-274 (EudraCT: 2014-003626-40) intitulat: „*A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab Versus Placebo in Subjects With High Risk Invasive Urothelial Carcinoma*” (9).

Studiul s-a desfășurat în 3 centre de investigație din România: SC Radiotherapy Center Cluj SRL, Institutul Regional de Oncologie Iași și Centrul de Oncologie „Sf.Nectarie” SRL Craiova.

Rezultatele interimare de eficacitate și siguranță ale studiului clinic CA209274 au fost prezentate anterior.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Criteriile de stadializare patologică a CUIM care definesc pacienții cu risc crescut sunt ypT2-ypT4a sau ypN+ pentru pacienții adulți cărora li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin și pT3-pT4a sau pN+ pentru pacienții adulți cărora nu li s-a administrat chimioterapie neoadjuvantă cu cisplatin și care nu sunt eligibili/refuză chimioterapia adjuvantă cu cisplatin (10).

Supraviețuirea globală OS depinde, printre altele, de stadiul patologic; pentru pacienții cu pT0 supraviețuirea mediană este de 11,3 ani, pentru pT2 este de 6,25 ani, în timp ce pentru pT3/T4 supraviețuirea mediană este de 2 ani.

Managementul și prognosticul pacienților diferă în funcție de situațiile în care carcinomul urotelial a invadat sau nu țesutul muscular, sau s-a răspândit la distanță odată cu apariția metastazelor. În ciuda intervenției chirurgicale, recidivele sunt frecvente și mai mult de 50% dintre pacienți vor progresa într-un stadiu metastatic în decurs de doi ani după cistectomia radicală. Prognosticul vital al acestor pacienți este compromis cu o supraviețuire globală mediană de mai puțin de 15 luni în stadiul metastatic. „Riscul ridicat” de recidivă este definit în funcție de dimensiunea tumorii și de invazia ganglionilor limfatici (2).

Conform ghidurilor ESMO 2021 pentru managementul pacienților cu cancer de vezică urinară confirmat histopatologic și a datelor prezentate anterior, **în prezent, niciun agent nu este aprobat în tratamentul adjuvant al CUIM**. Există o nevoie nesatisfăcută la pacienții care prezintă boală reziduală cu risc ridicat după RC, indiferent dacă au primit chimioterapie neo-adjuvantă, mai ales dacă nu sunt eligibili pentru chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatină.

Prin urmare, putem afirma că monoterapia cu nivolumab reprezintă singura terapie în contextul tratamentului adjuvant al CUIM, care se adresează unei populații de pacienți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform rezultatelor de eficacitate ale studiului clinic CA209274, la prima analiză intermediară prespecificată în subgrupul de pacienți cu celule tumorale care exprimă PD-L1 $\geq 1\%$ (obiectiv co-primar), supraviețuirea mediană fără boală (DFS) evaluată de investigator nu a fost atinsă (IC 95% : 21,19; NA) în grupul cu nivolumab versus 8,41 luni (IC 95%: 5,59; 21,19) în grupul placebo, HR: 0,55 (IC 98,72%: 0,35, 0,85), $p = 0,0005$. La data efectuării acestei analize, urmărirea mediană a fost de 22,1 luni pentru brațul cu nivolumab.

În populația totală de studiu, supraviețuirea mediană fără boală (obiectivul final co-primar) a fost de 20,76 luni în grupul cu nivolumab față de 10,84 luni în grupul placebo, adică un câștig de 9,9 luni în favoarea nivolumab, HR = 0,70 [98,22% CI: 0,55 - 0,90]; $p = 0,0008$.

Datele privind supraviețuirea globală (OS) au fost imature la această analiză intermediară. De reținut că aproximativ 60% din populația studiată nu avea prezentă expresia PD-L1 $\geq 1\%$. Nu a fost planificată nicio analiză formală pentru pacienții cu PD-L1 $< 1\%$. Cu toate acestea, analizele exploratorii examinate de EMA în timpul evaluării au sugerat o lipsă de beneficiu în acest subgrup, ceea ce a determinat această autoritate să restrângă domeniul de aplicare al indicației la subgrupul de pacienți cu celule tumorale care exprimă PD-L1 $\geq 1\%$.

În cazul urmăririi pe termen mai lung, tratamentul adjuvant cu nivolumab a continuat să demonstreze o supraviețuire fără boală (DFS), supraviețuire fără recurență a tractului non-urotelial (NUTRFS) și supraviețuire fără metastaze la distanță (DMFS) îmbunătățite față de placebo la pacienții cu carcinom urotelial invaziv muscular cu risc

crescut de recidivă după intervenția chirurgicală. Aceste beneficii ale terapiei adjuvante cu nivolumab au fost observate în cazul populației generale ITT, fiind mai robuste în cazul pacienților cu expresia PD-L1 $\geq 1\%$ (Figura 4).

Astfel, la o urmărire de 31,6 luni, în populația generală ITT, DFS în brațul cu nivolumab a fost de 22,0 luni față de 10,9 luni în brațul placebo, reprezentând o îmbunătățire cu 29% în favoarea nivolumab. În populația PD-L1- pozitivă, DFS a fost de 52,6 luni și, respectiv, 8,4 luni, reflectând o îmbunătățire cu 48% în favoarea nivolumab.

În populația ITT, NUTRFS a fost de 25,9 luni cu nivolumab față de 13,7 luni cu placebo, o îmbunătățire cu 28% în favoarea nivolumab. Printre pacienții cu expresia PD-L1 de 1% sau mai mult, rata corespunzătoare a fost de 52,6 luni față de 8,4 luni, respectiv, pentru o îmbunătățire de 47% în favoarea nivolumab.

De asemenea, în populația ITT, DMFS a fost de 47,1 luni cu nivolumab adjuvant și de 28,7 luni cu placebo, o îmbunătățire cu 26% în favoarea nivolumab. La pacienții cu boală PD-L1 pozitivă, DMFS nu a fost atinsă în grupul nivolumab față de 20,7 luni în grupul placebo, reprezentând o îmbunătățire de 42% în favoarea nivolumab.

Summary of efficacy outcomes over time

CheckMate 274

ITT

	NIVO (N = 353)	PBO (N = 356)	NIVO (N = 353)	PBO (N = 356)	NIVO (N = 353)	PBO (N = 356)
Minimum follow-up in the ITT population, months	31.6		11.0 ¹		5.9 ²	
Median DFS, months	22.0	10.9	22.0	10.9	20.8	10.8
DFS HR (95% CI)	0.71 (0.58-0.86)		0.70 (0.57-0.85)		0.70 (0.55-0.90) ^a	
Median NUTRFS, months	25.9	13.7	26.0	13.7	22.9	13.7
NUTRFS HR (95% CI)	0.72 (0.59-0.88)		0.71 (0.58-0.88)		0.72 (0.59-0.89)	
Median DMFS, months	47.1	28.7	41.1	29.2	40.5	29.5
DMFS HR (95% CI)	0.74 (0.60-0.92)		0.73 (0.58-0.92)		0.75 (0.59-0.94)	

PD-L1 $\geq 1\%$

	NIVO (N = 140)	PBO (N = 142)	NIVO (N = 140)	PBO (N = 142)	NIVO (N = 140)	PBO (N = 142)
Minimum follow-up in the ITT population, months	31.6		11.0 ¹		5.9 ²	
Median DFS, months	52.6	8.4	NR	8.4	NR	8.4
DFS HR (95% CI)	0.52 (0.37-0.72)		0.53 (0.38-0.75)		0.55 (0.35-0.85) ^b	
Median NUTRFS, months	52.6	8.4	NR	10.8	NR	10.8
NUTRFS HR (95% CI)	0.53 (0.38-0.74)		0.54 (0.39-0.77)		0.55 (0.39-0.79)	
Median DMFS, months	NR	20.7	NR	20.7	NR	21.2
DMFS HR (95% CI)	0.58 (0.40-0.84)		0.60 (0.41-0.88)		0.61 (0.42-0.90)	

^a98.22% CI. ^b98.72% CI.

1. Galsky MD, et al. Poster presentation at SUO 2021. 1514. 2. Bajarin DF, et al. *N Engl J Med* 2021;384:2102-2114.

Figura 4. Rezultatele de eficacitate ale studiului CA 209274 la perioadele de urmărire de 5,9; 11 și 31,6 luni

În populația ITT, timpul median până la progresia bolii pentru terapia de linie următoare (adică, PFS2) a fost de 61,2 luni cu nivolumab față de 47,1 luni cu placebo, o diferență de 21% care favorizează nivolumab. În grupul PD-L1- pozitiv, rata corespunzătoare nu a fost atinsă pentru nivolumab față de 39,4 luni pentru placebo, o diferență de 46% favorizând nivolumab.

Ratele PFS2 la 24 de luni și la 36 de luni cu nivolumab și placebo la populația ITT au fost de 71,4% față de 60,7% și, respectiv, 61,0% față de 53,8%. În subgrupul PD-L1 pozitiv, aceste rate au fost de 78,8% față de 59,3% și, respectiv, 70,6% față de 51,4%.

Prin urmare, terapia adjuvantă cu nivolumab îndeplinește obiectivele de eficacitate prevăzute de criteriul de evaluare 4.2.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform Orphanet, **carcinomul urotelial al tractului superior** este încadrat ca fiind o boală rară, având codul corespunzător ORPHA:598216, reprezentând 10% din totalitatea CU (2).

Statisticile GLOBOCAN România 2022 (13) situează cancerul urotelial pe al 5-lea loc ca incidență, cu o incidență anuală de 5157 de cazuri noi și o prevalență la 5 ani de 16744 cazuri.

Deși majoritatea pacienților sunt diagnosticați într-un stadiu de boală neinvazivă, 15 până la 25% dintre carcinoamele uroteliale prezintă, sau vor progresa spre afectare musculară sau metastatică. Considerând un procent de 20% carcinoame uroteliale cu afectarea stratului muscular, fără implicare metastatică, care justifică o intervenție chirurgicală cu intenție curativă, se obțin 3349 cazuri.

Dintre acești pacienți, procentul de pacienți cu risc ridicat de recidivă după rezecția radicală a fost estimat la 59,4%, respectiv un număr de 1989 pacienți (4). Procentul de pacienți care nu au fost eligibili sau care au refuzat chimioterapia pe bază de cisplatină a fost estimat la 76,6%, respectiv un număr de 1524 pacienți. Conform studiului pivot pentru această indicație procentul de pacienți cu expresia PD-L1 $\geq 1\%$ poate fi estimat la 40 %, respectiv un număr de 610 pacienți.

Raportat la populația totală a României de 19.031.330 locuitori (13), maximum de 5 cazuri dintr-o populație de 10.000 locuitori, reprezintă 9516 cazuri. Ca urmare, numărul de 610 cazuri de pacienți cu CUIM, cu expresia PD-L1 $\geq 1\%$, cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale, reprezintă 0,32 cazuri la 10.000, respectiv sub pragul maxim de 5 la 10.000.

În concluzie, CUIM reprezintă o afecțiune gravă, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol, nu reprezintă o boală rară, însă care, conform statisticilor europene se încadrează în procentul ce definește o boală rară.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă	45*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	95

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZII

- Carcinomul urotelial reprezintă o boală gravă, care pune viața pacienților în pericol.
- În prezent, niciun agent nu este aprobat în tratamentul adjuvant al CUIM. Există o nevoie nesatisfăcută la pacienții care prezintă boală reziduală cu risc ridicat după RC, indiferent dacă au primit chimioterapie neo-adjuvantă, mai ales dacă nu sunt eligibili pentru chimioterapie adjuvantă pe bază de cisplatină.
- Conform rezultatelor de eficacitate ale studiului clinic CA209274, la prima analiză intermediară prespecificată în subgrupul de pacienți cu celule tumorale care exprimă PD-L1 \geq 1% (obiectiv co-primar), supraviețuirea mediană fără boală (DFS) evaluată de investigator nu a fost atinsă (IC 95% : 21,19; NA) în grupul cu nivolumab versus 8,41 luni (IC 95%: 5,59; 21,19) în grupul placebo, HR: 0,55 (IC 98,72%: 0,35, 0,85), $p = 0,0005$. La data efectuării acestei analize, urmărirea mediană a fost de 22,1 luni pentru brațul cu nivolumab. Astfel, rezultatele DFS raportate în studiul CA209274 au arătat un avantaj pentru nivolumab comparativ cu placebo în populația PD-L1 \geq 1% pentru obiectivul principal dublu. La această analiză intermediară, datele privind supraviețuirea globală (OS) au fost imature.
- În cazul urmăririi pe termen mai lung, tratamentul adjuvant cu nivolumab a continuat să demonstreze o supraviețuire fără boală (DFS), supraviețuire fără recurență a tractului non-urotelial (NUTRFS) și supraviețuire fără metastaze la distanță (DMFS) îmbunătățite față de placebo la pacienții cu carcinom urotelial invaziv muscular cu risc crescut de recidivă după intervenția chirurgicală. Aceste beneficii ale terapiei adjuvante cu nivolumab au fost observate în cazul populației generale ITT, fiind mai robuste în cazul pacienților cu expresia PD-L1 \geq 1%.
- DAPP va furniza rezultatele celei de-a 2-a analize interimare planificate și analiza finală a OS pentru a caracteriza în continuare eficacitatea nivolumab la subiecții cu nivel de expresie a celulelor tumorale PD-L1 \geq 1% până în decembrie 2027.

În 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 monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale a CUIM*”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 \geq 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți cu risc crescut de recidivă după efectuarea rezecției radicale a CUIM*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP OPDIVO (*Opdivo, nivolumab (europa.eu)*)
2. EPAR OPDIVO (*Opdivo; INN-nivolumab (europa.eu)*)
3. ESMO 2021 (*Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up* (annalsofoncology.org))
4. AVIZ HAS (*OPDIVO 10 mg/ml, (has-sante.fr)*)
5. GUIDANCE NICE (*Nivolumab for adjuvant treatment of invasive urothelial cancer at high risk of recurrence (nice.org.uk)*)
6. AVIZ SMC (*nivolumab-opdivo-final-jan-2023-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
7. Raport de evaluare IQWiG (*A22-53 - Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
8. DECIZIE G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
9. *Results Posted | An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Compared to Placebo, in Patients With Bladder or Upper Urinary Tract Cancer, Following Surgery to Remove the Cancer | ClinicalTrials.gov*
10. *Guideline on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer (European Association of Urology Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement, 2016 (https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.65.9797#tbl1)*
11. *https://dailynews.ascopubs.org/do/extended-checkmate-274-data-reinforce-benefit-adjuvant-nivolumab-high-risk-muscle*
12. *https://ascopost.com/issues/august-25-2023-supplement-geriatric-oncology-almanac/continued-disease-free-survival-benefits-with-adjuvant-nivolumab-in-high-risk-urothelial-carcinoma/*
13. *Globocan Romania 2022 (642-romania-fact-sheet.pdf (who.int))*
14. *Orphanet classification of rare urogenital diseases (Orphanet : Diseases)*

Raport finalizat în data de: 21.05.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu