



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: NIVOLUMABUM**

***INDICAȚIE: în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1  $\geq$  1%***

**Data depunerii dosarului**

**14.06.2024**

**Numărul dosarului**

**19577**

**Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou**



## 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: *soluție, mărimea ambalajului*

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

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 actualizat la data de 23.08.2024

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

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: OPDIVO în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1  $\geq 1\%$ .

### 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 asociere cu chimioterapie - Tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici*



Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină la fiecare 3 săptămâni timp de 3 cicluri.

#### *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 durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație).

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 ( $\geq 65$  ani).*

##### ***Insuficiență renală***

*Pe baza rezultatelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.*

##### ***Insuficiență hepatică***

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

#### *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, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2  $\mu\text{m}$ . 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 SETS**

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 asociere cu chimioterapie pe



bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1  $\geq 1\%$ , conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1-Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, respectiv adăugarea unui segment populațional nou în cadrul indicației rambursate de tratament al NSCLC.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM este inclus în 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, având atât adnotarea specifică „\*\*”, cât și „\*\*1 $\Omega$ ”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate și al protocolelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. **Menționăm că indicația rambursată de tratament al NSCLC face obiectul unui contract cost-volum.**

Protocolul terapeutic aferent tratamentului NSCLC cu DCI NIVOLUMABUM aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este redat mai jos:

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

**2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)**

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

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timp sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

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

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
- Insuficiență hepatică severă\*)

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

\*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, 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. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.(...)”

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca **includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.**

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
- „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”



## **1. Crearea adresabilității pentru pacienți**

Cancerul pulmonar reprezintă principala cauză de mortalitate prin cancer la nivel mondial (1,8 milioane, sau 18% din toate decesele cauzate de cancer în 2020), cu 2,2 milioane de cazuri nou diagnosticate, sau 11,4% din toate cancerurile diagnosticate, în 2020. În Europa, au fost estimate a avea loc în același an 477.534 de noi cazuri de cancer pulmonar și 384.176 de decese din cauza cancerului pulmonar.

Aproximativ 87% din cazurile de cancer pulmonar sunt NSCLC. La diagnosticul inițial, 26% dintre pacienți prezintă boală în stadiul I, 8,3% sunt diagnosticați cu stadiul II, 27,6% cu stadiul III și 38,1% cu stadiul IV. Tehnicile de screening și metodele de diagnosticare îmbunătățite bazate pe imagistică au condus la mai mulți subiecți identificați cu boală în stadiu incipient și este de așteptat ca numărul de pacienți diagnosticați în stadiile non-metastatice să crească în timp. Rezultatele pe termen lung pentru pacienții cu NSCLC non-metastatic rămân slabe, cu rate de supraviețuire la 5 ani variind de la 82% pentru pacienții cu stadiu clinic IA la 19% pentru pacienții cu stadiu clinic IIIB.

Ori de câte ori este posibil, pacienții cu NSCLC în stadiu incipient sunt tratați chirurgical cu intenție curativă. Aproximativ 20–25% dintre pacienți sunt candidați pentru rezecție chirurgicală. Cu toate acestea, mulți pacienți sunt expuși riscului de recidivă a cancerului pulmonar chiar și după rezecția completă. Rata de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu NSCLC rezecat a fost raportată a fi de peste 70% la pacienții în stadiul I și până la doar 25% la pacienții în stadiul IIIA. Un procent mare de pacienți cu NSCLC rezecat decedează datorită NSCLC recurent, ceea ce sugerează că un procent semnificativ dintre acești pacienți au boală micrometastatică în momentul rezecției chirurgicale.

Opțiunile de tratament pentru pacienții cu NSCLC non-metastatic nou diagnosticat depind de rezecabilitatea tumorii și operabilitatea pacientului. Considerațiile cheie includ caracteristicile și localizarea tumorii, amploarea implicării ganglionilor, funcția pulmonară, vârsta pacientului și comorbiditățile. Rezecția curativă este destinată pentru 20% până la 25% dintre pacienții cu NSCLC nou diagnosticat. Toracotomia este abordarea deschisă utilizată pentru rezecția pulmonară, în timp ce abordările minim invazive, cum ar fi toracosopia video-asistată sau toracosopia asistată robotic sunt din ce în ce mai luate în considerare pentru a limita durerea și complicațiile postoperatorii. Se dorește o rezecție completă fără boală reziduală pentru a maximiza supraviețuirea. Ratele de rezecție completă variază de la 70% la 90% în majoritatea studiilor clinice efectuate.

Ghidurile NCCN recomandă ca pacienții cu boală în stadiul IB (T2a, N0) până la IIIA (T1-2, N2; T3, N1) (conform ediției a 8-a American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control [AJCC/UICC] criterii de stadializare) care au efectuat rezecție completă, să primească chimioterapie adjuvantă. În cazul bolii N2 confirmată prin biopsie mediastinală, un tratament preferat ar fi chimioradierea concomitentă definitivă urmată de consolidarea cu durvalumab, însă pacienții pot primi și chimioterapie neoadjuvantă cu sau fără radiații urmată de intervenție chirurgicală în unele cazuri. Ghidurile ESMO susțin, de asemenea, chimioterapia adjuvantă care urmează să fie oferită pacienților cu boală rezecabilă în stadiul III.



Dacă boala N2 cu un singur nodul afectat poate fi stabilită pe baza analizei ganglionare patologice preoperatorii, opțiunile de tratament posibile pot fi chimio de inducție urmată de intervenție chirurgicală sau chimioradioterapie de inducție urmată de intervenție chirurgicală. Tratamentul preferat pentru N2 cu mai mulți noduli afectați include chimioradierea definitivă. Un regim asociat cu două medicamente cu cisplatină este de preferat în cadrul terapiei adjuvante, urmând aceste ghiduri. Recomandările de tratament local includ, de obicei, chimioterapia neoadjuvantă pentru boala în stadiul IIIA N2 potențial rezecabilă ca opțiune de tratament conform deciziei unui comitet multidisciplinar.

Există suficiente dovezi clinice pentru a susține utilizarea dubletelor de platină pentru tumorile rezecate complet în stadiul IB-III. O meta-analiză a intervenției chirurgicale urmată de chimioterapie adjuvantă versus doar intervenția chirurgicală în NSCLC rezecat, pe baza a 34 de comparații din studii, a demonstrat un raport de risc pentru supraviețuirea globală (SG) de 0,86 (interval de încredere [IC] 95%: 0,81, 0,92,  $p < 0,0001$ ), cu o creștere absolută a supraviețuirii de 4% la 5 ani, de la 60% la 64%.

Datele de supraviețuire fără recurență (RFS) au fost disponibile pentru 18 comparații de studii și au favorizat, de asemenea, chimioterapia adjuvantă cu un HR de 0,83 (95% CI: 0,77, 0,90,  $p < 0,0001$ ). Studiile recente au arătat un beneficiu de supraviețuire fără boală postoperatorie cu terapie țintită adjuvantă și imunoterapie, de ex. studiul IMpower 010 cu atezolizumab.

Pentru strategia neoadjuvantă, dovezile sunt mai puțin clare, în special pentru tumorile în stadiul IB-II și stadiul IIIA considerate rezecabile la diagnostic. Analizele a 15 studii randomizate controlate au arătat un beneficiu semnificativ al chimioterapiei neoadjuvante asupra OS cu un HR de 0,87 (IC 95%: 0,78, 0,96,  $p = 0,007$ ), arătând o îmbunătățire absolută a supraviețuirii de 5% la 5 ani față de doar intervenția chirurgicală, de la 40% până la 45%. Rezultatele obținute pentru RFS au favorizat, de asemenea, în mod semnificativ chimioterapia neoadjuvantă (HR = 0,85, 95% CI: 0,76, 0,94,  $p = 0,002$ ). Din păcate, există puține dovezi care compară ambele strategii în cazurile în care ambele ar putea fi o opțiune. O meta-analiză de comparație indirectă a 32 de studii randomizate a arătat că HR relative pentru OS și supraviețuirea fără boală (DFS) cu chimioterapie adjuvantă în comparație cu chimioterapia neoadjuvantă au fost 0,99 (IC 95%: 0,81, 1,21;  $p = 0,91$ ) și respectiv, 0,96 (95% CI: 0,77, 1,20;  $p = 0,70$ ). În plus, Spanish Lung Cancer group a efectuat un studiu care a comparat chimioterapia neoadjuvantă sau adjuvantă cu intervenția chirurgicală, iar DFS și OS pe 5 ani au fost similare între cele trei brațe. În prezent, există mai multe studii de fază 3 în desfășurare în care inhibitorii punctelor de control imunitare sunt administrați ca terapie neoadjuvantă ( $\pm$  adjuvant).

În ceea ce privește combinațiile chimioterapice, nu există dovezi clare ale unei diferențe în efectul asupra OS în funcție de regimul sau programarea chimioterapiei, numărul de medicamente sau agentul cu platină utilizat.



**Studiul CA209816: Studiu de fază 3, randomizat, deschis, efectuat cu nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, comparativ cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (Checkmate 816)**

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (ChT), timp de 3 cicluri, au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, deschis (CA209816), **ca tratament neoadjuvant la pacienții cu scor de performanță ECOG de 0 sau 1, boală măsurabilă (conform criteriilor RECIST versiunea 1.1) și ale căror tumori erau rezecabile, cu NSCLC confirmat histologic, în stadiul IB ( $\geq 4$  cm), II sau IIIA (conform ediției a 7-a a sistemului de stadializare AJCC/criteriilor de stadializare ale Uniunii pentru Controlul Internațional al Cancerului (UICC, *Union for International Cancer Control*)).**

Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recidivă care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă o populație de pacienți cu boală în stadiul II-IIIa, conform ediției a 7-a a sistemului de stadializare AJCC/criteriilor de stadializare UICC: orice pacient cu o dimensiune a tumorii  $\geq 5$  cm; orice pacient cu boală N1 sau N2 (indiferent de dimensiunea tumorii primare); pacienți cu noduli tumorali multipli fie în același lob, fie în lobi ipsilaterali diferiți; pacienți cu tumori care invadează structurile toracice (invadează direct pleura viscerală, pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina traheei); sau tumori care implică bronhia principală; ori tumori care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonie obstructivă care se extinde până în regiunea hilară sau implică întregul plămân. Studiul nu a inclus pacienți care aveau status N2 cu tumori invadând și mediastinul, cordul, vasele mari, traheea, nervul laringian recurent, esofagul, corpul vertebral, carina traheei sau cu nodul(i) tumoral(i) separat(ți) într-un lob ipsilateral diferit.

Pacienții cu NSCLC nerezecabil sau metastazat, mutații EGFR sau translocații ALK confirmate (testarea pentru mutații EGFR sau translocații ALK nu a fost obligatorie la înrolarea în studiu), neuropatie periferică de grad 2 sau mai mare, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul expresiei tumorale a PD-L1 ( $\geq 1\%$  comparativ cu  $< 1\%$  sau necuantificabil), stadiul bolii (IB/II comparativ cu IIIA) și sex (masculin comparativ cu feminin). Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Expresia PD-L1 la nivelul tumorii a fost determinată utilizând testul PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.

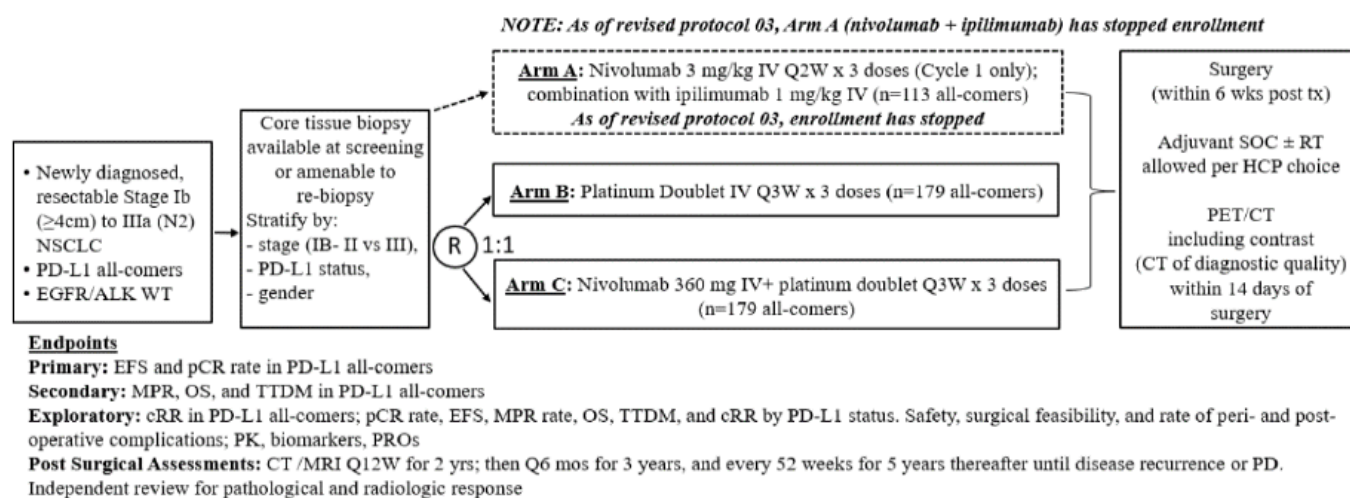
În total, 358 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină ( $n = 179$ ), fie chimioterapie pe bază de săruri de platină ( $n = 179$ ). Pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie au primit nivolumab 360 mg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, la fiecare 3 săptămâni timp de până la 3 cicluri. Pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie au primit chimioterapie pe bază de săruri de platină, administrată la fiecare 3 săptămâni timp de până la 3 cicluri. Chimioterapia pe bază de săruri de platină a constat, conform opțiunii investigatorului, în paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> sau 200 mg/m<sup>2</sup> și carboplatină ASC 5 sau ASC 6 (orice



histologie); pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> (histologie non-scuamoasă); sau gemcitabină 1000 mg/m<sup>2</sup> sau 1250 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> (histologie scuamoasă). În brațul de tratament cu chimioterapie, două opțiuni suplimentare de regim de tratament au inclus vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> sau 30 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup>; sau docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> sau 75 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> (orice histologie).

Evaluările tumorale au fost efectuate la momentul inițial, în decurs de 14 zile de la intervenția chirurgicală, la fiecare 12 săptămâni după intervenția chirurgicală timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 luni timp de 3 ani și, ulterior, în fiecare an timp de 5 ani până la recidiva sau progresia bolii.

Design-ul schematic al studiului este prezentat în figura 1 de mai jos.



Abrevieri: ALK - anaplastic lymphoma kinase; cRR - clinical response rate; CT - computed tomography; EGFR - epidermal growth factor receptor; EFS - event-free survival; EFS2 - event-free survival on second line therapy; HCP - healthcare provider; ipi - ipilimumab; IV - intravenous; MPR - major pathologic response; MRI - magnetic resonance imaging; nivo - nivolumab; NSCLC - non-small cell lung cancer; OS - overall survival; pCR - pathologic complete response; PD-L1 - programmed death-ligand 1; PD - disease progression; PET - positron emission tomography; PK - pharmacokinetic; PRO - patient-reported outcome; QxW - every X weeks; RT - radiotherapy; SOC - standard-of-care; TTDM - time to death or distant metastases; tx - treatment; WT - wild typ

**Figura 1. Design-ul schematic al studiului CA209816**

*Criteriile principale de evaluare a eficacității* au fost supraviețuirea fără evenimente (SFE), bazată pe evaluarea efectuată de către BICR, și rata de răspuns patologic complet (RCp), conform evaluării prin *Blinded-Independent Pathology Review* (BIPR, Analiză Patologică Independentă Oarbă). SG a reprezentat un criteriu secundar cheie de evaluare a eficacității, iar criteriile finale exploratorii au inclus fezabilitatea intervenției chirurgicale.

Caracteristicile inițiale din cadrul populației în intenție de tratament (ITT, *intention to treat*) au fost în general echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta mediană a fost de 65 ani (interval: 34-84), 51% dintre pacienți având vârsta ≥ 65 ani și 7% având vârsta ≥ 75 ani; 50% dintre pacienți au fost asiatici, 47% au fost caucazieni, iar 71% au fost de sex masculin. **Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 (67%) sau 1 (33%); 50% dintre pacienți au avut PD-L1 ≥ 1% și 43% au avut PD-L1 < 1%; 5% au avut boală în stadiul IB, 17% au avut boală în stadiul IIA, 13% au avut boală în stadiul IIB, iar 64% au avut boală în stadiul IIIA; 51% au avut histologie scuamoasă și 49% non-scuamoasă, iar 89% erau foști/actuali fumători. S-a efectuat intervenție chirurgicală definitivă la 83% dintre**

**pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și la 75% dintre pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie.** S-a administrat tratament sistemic adjuvant la 14,8% dintre pacienții din brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și la 25% dintre pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie.

La analiza finală a RCp și la analiza interimară predefinită a SFE (perioadă minimă de monitorizare de 21 luni), la toți pacienții randomizați, s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a RCp și SFE în cazul pacienților randomizați pentru a li se administra nivolumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu administrarea numai de chimioterapie. Rata de răspuns RCp a fost de 24% în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și de 2,2% în brațul de tratament cu chimioterapie (diferență între RCp de 21,6, ÎI 99%: 13,0, 30,3; raportul probabilităților pentru RCp de 13,9, ÎI 99%: 3,49, 55,75; valoare p stratificată < 0,0001). **SFE mediană a fost de 31,6 luni în brațul de tratament cu nivolumab în asociere cu chimioterapie și de 20,8 luni în brațul de tratament cu chimioterapie (RR = 0,63, ÎI 97,38%: 0,43, 0,91; valoare p pe baza unui test log-rank stratificat egală cu 0,0052).** RR pentru SG a fost de 0,57 (ÎI 99,67%: 0,30, 1,07) pentru tratamentul cu nivolumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu tratamentul cu chimioterapie.

Rezultatele pentru criteriile de eficacitate primare și secundare selectate sunt sumarizate în Tabelul 2.

#### Toleranță

În studiul CheckMate 816 la data cut-off 14 octombrie 2022, perioada de urmărire mediană a fost de 41,4 luni. Orice eveniment advers (EA) apărut în urma tratamentului a fost raportat de 94% (165/176) dintre pacienții din grupul cu nivolumab plus chimioterapie și 98% (173/176) din grupul cu chimioterapie, iar acestea au fost considerate a fi datorate tratamentului la 84% și respectiv 90% dintre pacienți. În grupurile cu nivolumab plus chimioterapie și, respectiv, chimioterapie, pacienții care au raportat un EA de gradul 3 sau 4 au fost de 43% față de 45%, pacienții cu un EA grav raportat au fost 17% față de 14%, iar pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza unui EA a fost de 10% față de 11%.

Cele mai frecvente EA de orice grad raportate datorate tratamentului, cu o incidență  $\geq 15\%$  în grupul tratat cu nivolumab plus chimioterapie față de grupul cu chimioterapie au fost: greață (33% față de 42%), anemie (23% față de 23%), constipație (21% față de 20%), scăderea apetitului (17% față de 21%), neutropenie (17% față de 17%) și scăderea numărului de neutrofile (14% față de 22%).

EA mediate imun care au apărut la  $\geq 2\%$  dintre pacienții din brațul nivolumab plus chimioterapie au fost erupțiile cutanate (8%), hipertiroidismul (4%) și hipotiroidism/tiroidită (3%).

În general, adăugarea nivolumab la chimioterapie în cadrul terapiei neoadjuvante nu pare să contribuie la un profil de toxicitate semnificativ mai rău. Important este că nu a provocat substanțial mai multe întârzieri, anulări sau complicații ale intervențiilor chirurgicale. EA observate se aliniază cu profilul de siguranță cunoscut al nivolumab și al

chimioterapiei și nu au fost identificate noi probleme legate de siguranță. Studiul de bază nu a evaluat imunogenitatea și vor fi efectuate investigații suplimentare pentru a aborda această incertitudine.

**Tabelul 2. Rezultatele primare și secundare selectate ale studiului CheckMate 816**

	nivolumab + chemotherapy (n=179)	chemotherapy (n=179)	nivolumab + chemotherapy (n=179)	chemotherapy (n=179)
<b>Coprimary outcome: pCR per BIPR</b>				
	primary pCR analysis – data cut-off 16 September 2020			
Responses, %	24 %	2.2 %		
95 % CI	18 to 31	0.6 to 5.6		
Difference (95 % CI)	22 % (15 to 28)			
Odds ratio	13.9			
95 % CI	4.86 to 40.02			
Stratified p-value	<0.001			
<b>Coprimary outcome: EFS per BICR</b>				
	IA1 - data cut-off 20 October 2021		IA2 - data cut-off 14 October 2022	
Event, n (%)	64 (36 %)	87 (49 %)	69 (38 %)	88 (49 %)
Median EFS, months (95 % CI)	31.57 (30.16 to NR)	20.80 (14.03 to 26.71)	NR (31.57 to NR)	21.06 (14.75 to 42.09)
HR (IA1: 97.38 % CI / IA2: 95 % CI)	0.63 (0.43 to 0.91)		0.68 (0.49 to 0.93)	
Stratified p-value	p=0.0052		-	
1-year EFS, %			77 %	64 %
2-year EFS, %			65 %	47 %
3-year EFS, %			57 %	43 %
<b>Key secondary outcome: Overall survival</b>				
	IA1 - data cut-off 20 October 2021		IA2 - data cut-off 14 October 2022	
Deaths, n (%)	35 (20 %)	59 (33 %)	44 (25 %)	67 (37 %)
Median overall survival, months (95 % CI)	NR (NR to NR)	NR (NR to NR)	NR (NR to NR)	NR (46.78 to NR)
HR (IA1: 99.67 % CI / IA2: 99.34 % CI)	0.57 (0.30 to 1.07)		0.62 (0.36, 1.05)	
p-value	NS <sup>a</sup>		NS <sup>a</sup>	
1-year overall survival, %			90 %	90 %
2-year overall survival, %			83 %	70 %
3-year overall survival, %			78 %	64 %
<b>Secondary outcome: TTDM per BICR</b>				
			IA2 - data cut-off 14 October 2022	
Median TTDM, months (95 % CI)			NR (48.6 to NR)	34.3 (23.6 to NR)
HR (95 % CI)			0.55 (0.39 to 0.78)	
1-year TTDM, %			86 %	76 %
2-year TTDM, %			77 %	58 %
3-year TTDM, %			71 %	50 %
<sup>a</sup> The difference between treatment groups did not reach the prespecified cut-off for statistical significance. Abbreviations: BICR = blinded independent central review; BIPR = blinded independent pathological review; CI = confidence interval; EFS = event-free survival; HR = hazard ratio; IA = interim analysis; NR = not reached; NS = not significant; pCR = pathological complete response; TTDM = time to death or distant metastases.				

## **2. Dovada compensării în țările 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 6 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Danemarca, Finlanda, Olanda și Suedia.

## **3. CONCLUZII**

- Rezultatele de eficacitate ale studiului CA209816, ca urmare a adăugării a trei cicluri de nivolumab la chimioterapia neoadjuvantă pe bază de platină au arătat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic atât ale ratei de răspuns patologic complet (pCR), cât și ale supraviețuirii fără evenimente (SFE), la toți pacienții randomizați concomitent.
- Rezultatele secundare au fost suportive și au favorizat brațul cu tratament asociat. Datele obținute pentru supraviețuirea globală (SG) au fost imature, însă a fost observată o tendință pozitivă pentru nivolumab plus chimioterapie. Studiul este în curs de desfășurare și o analiză ulterioară poate ajuta la o mai bună definire a efectului asupra supraviețuirii generale.
- Au fost incluși în studiu subiecții cu tumori în stadiul IB până la IIIA (conform stadializării AJCC TNM ediția a 7-a), indiferent de expresia tumorii PD-L1. Conform rezultatelor furnizate, pacienții cu tumori în stadiul IIIA par să beneficieze mai mult de tratamentul asociat propus. În plus, în ceea ce privește expresia PD-L1, rezultatele pozitive raportate în populația totală de pacienți sunt determinate în principal de subgrupul de pacienți cu expresie tumorală PD-L1  $\geq 1\%$ , punând sub semnul întrebării obținerea de beneficii pe termen lung cu tratamentul neoadjuvant propus cu nivolumab la populația de pacienți cu PD-L1  $< 1\%$ .
- Introducerea OPDIVO ca tratament neoadjuvant la ChT pe bază de săruri de platină la pacienții cu NSCLC non-metastatic, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, poate avea un impact asupra prestării serviciilor de sănătate, inclusiv asupra timpului necesar pentru a evalua eligibilitatea pacientului pentru tratamentul neoadjuvant și planificarea administrării tratamentului. Poate reduce dimensiunea tumorii, oferind opțiuni chirurgicale, recuperare și rezultate mai bune.

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 asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1  $\geq 1\%$* ”, întrunește criteriile de **adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe



bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, Secțiunea C2, 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.*

#### 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM și DC OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, cu includerea în protocolul terapeutic aferent DCI NIVOLUMABUM (NSCLC, non-small cell lung cancer) aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui segment populațional nou cu indicație de terapie neoadjuvantă cu nivolumab în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină, reprezentat de populația de pacienți adulți cu NSCLC non-metastatic, rezecabil și expresia PD-L1  $\geq$  1%, care prezintă risc crescut de recurență, corespunzător indicației terapeutice : „*OPDIVO în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul neoadjuvant al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recidivă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1  $\geq$  1%*”.

#### Referințe bibliografice:

1. RCP OPDIVO ([Opdivo, nivolumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR OPDIVO ([Opdivo; INN-nivolumab \(europa.eu\)](#))
3. SMC ADVICE ([nivolumab-opdivo-final-nov-2023-amended-011223-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
4. AVIZ HAS ([OPDIVO 10 mg/ml, \(has-sante.fr\)](#))
5. NICE GUIDANCE ([Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer \(nice.org.uk\)](#))
6. ESMO 2021 ([eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer \(esmo.org\)](#))

Raport finalizat în data de: 16.09.2024

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**