



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: NIVOLUMABUM**

***INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului în stadiul IIB sau IIC, la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste la care s-a efectuat rezecție completă***

**Data depunerii dosarului**

**03.07.2024**

**Numărul dosarului**

**21395**

**Actualizare protocol terapeutic - includere grup 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: *Forma farmaceutică, 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 11.09.2024

<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>2.161,02</b>	<b>5.451,28</b>	<b>6.587,95</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>2.161,02</b>	<b>5.451,28</b>	<b>6.587,95</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

**Indicație terapeutică** : *OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului în stadiul IIB sau IIC, la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste la care s-a efectuat rezecție completă.*

### Doze și mod de administrare

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

### *Doze: OPDIVO în monoterapie*

Doza recomandată de OPDIVO este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni, **sau** 480 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de indicație și de populație, după cum este prezentat în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Doza recomandată și durata perfuziei pentru administrarea intravenoasă de nivolumab în monoterapie**

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

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

S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii.

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, 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 monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului în stadiul IIB sau IIC, la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste la care s-a efectuat rezecție completă”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 1- Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate, respectiv pentru adăugarea unui grup populațional nou în cadrul indicației rambursate de tratament adjuvant al melanomului.

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 a protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. **Menționăm că indicația rambursată de tratament adjuvant al melanomului face obiectul unui contract cost-volum.**



Protocolul terapeutic aferent tratamentului melanomului 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**

**1. MELANOMUL MALIGN**

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

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

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

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

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

**II. Criterii de includere**

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-2\*)
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\*)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

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

**III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab\*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
- Insuficiența hepatică severă\*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)



- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)

**\*) Observație:**

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

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

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

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași 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:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași 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.”

2. „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**

Melanomul reprezintă o proliferare malignă cu potențial metastatic ridicat al celulelor pigmentare ale pielii, melanocitele.

În majoritatea cazurilor boala este diagnosticată precoce (78% dintre pacienți sunt diagnosticați în stadiul I/II, 10% în stadiul III și 5% în stadiul IV). Severitatea acestui tip de cancer depinde de evoluția sa și de potențialul său metastatic. Melanomul cutanat este cu atât mai grav cu cât grosimea lui este mai mare (indicele Breslow) și dacă este nodular sau ulcerat. Poate disemina pe cale limfatică, provocând leziuni ganglionare macroscopice sau microscopice, sau pe cale sanguină, provocând metastaze la distanță.

Melanomul este un diagnostic rar întâlnit în rândul populației pediatrice, reprezentând 3% din totalul cancerelor pediatrice. În timp ce incidența este foarte scăzută în prima decadă a vieții (între 0,7 și 0,8 cazuri la milion), aceasta crește brusc la peste 10 cazuri la milion în a doua decadă, în concordanță cu expunerea la soare ca factor predominant. În Europa, ratele de incidență ajustate în funcție de vârstă în 2020 au fost de 20,0 la 100.000 de persoane pentru toate vârstele (150.627 cazuri), 0,1 la 100.000 pentru vârste < 15 ani (169 cazuri) și 0,5 la 100.000 de persoane pentru vârstele < 20 de ani (805 cazuri).

Melanomul pediatric prezintă multe asemănări cu melanomul adultului. Ca și la adulți, majoritatea cazurilor pediatrice (aproximativ 75%) sunt localizate și au un rezultate bune. Majoritatea melanoamelor din copilărie și din adolescență apar sporadic, cea mai mare parte fiind atribuită expunerii fiziopatologice la UV, în special în cazul adolescenților. Cazurile familiale reprezintă doar 1% din melanoamele la copii, dar aproximativ 25% dintre pacienții pediatrici au o afecțiune preexistentă despre care se știe că este asociată cu melanomul. Cel mai puternic factor de risc pentru melanom la adolescenți este prezența a peste 100 de alunițe (nevi) cu un diametru mai mare de 2 mm.

Melanomul pediatric prezintă o provocare clinică și histopatologică datorită rarității și prezentărilor atipice. Melanoamele care afectează vârsta pediatrică pot fi clasificate în 3 subtipuri: melanomul Spitzoid, melanomul care apare în alunițele melanocitare congenitale și melanomul convențional (de tip adult). La pacienții cu vârsta peste 11 ani, melanomul convențional este subtipul predominant, care împărtășește caracteristici morfologice (de răspândire superficială și nodulare) și moleculare cu melanomul adultului și este localizat în principal pe trunchi.

*Management și tratament*



Tratamentul melanomului localizat în stadiile II B și II C este pur chirurgical. Managementul terapeutic al melanomului în stadii localizate este curativ. Se bazează în primul rând pe operația de excizie a tumorii. Radioterapia locoregională adjuvantă poate fi luată în considerare pentru anumite cazuri specifice.

În stadiile III A, B sau C, după disecția ganglionilor limfatici curativi, mai multe tratamente au deja autorizație de introducere pe piață la adulți: inhibitorii punctelor de control imunitar (pembrolizumab și nivolumab) și terapiile țintite (combinație anti-BRAF și anti-MEK) pentru pacienții cu mutație tumorală BRAF în poziția V600E sau K (dabrafenib și trametinib, vemurafenib și cobimetinib, encorafenib și binimetinib). Alfa-interferonul are o autorizație mai veche de introducere pe piață, însă nu mai este recomandat sau utilizat în prezent.

Recomandările ghidurilor americane NCCN 2024 propun tratamentul medicamentos adjuvant cu nivolumab sau pembrolizumab la pacienții cu melanom în stadiul III care au suferit o rezecție completă. Dabrafenib/trametinib este propus în această situație clinică când pacientul prezintă o mutație activatoare BRAF V600.

În stadiul IV al melanomului, care corespunde unui stadiu metastatic, cele mai recente ghiduri europene 2022 de tratament al melanomului recomandă utilizarea imunoterapiilor cu inhibitori CTLA-4 (limfocitele T citotoxice asociate antigenului 4), indiferent de statutul BRAF: fie monoterapie cu pembrolizumab sau nivolumab, fie dublă terapie cu nivolumab și ipilimumab. Terapiile țintite (combinația de anti-BRAF și anti-MEK) sunt recomandate ca alternativă la imunoterapie în situații specifice pentru pacienții cu melanom în stadiul IV și mutație BRAF-V600. Aceste situații speciale sunt: starea slabă de performanță, LDH ridicată, sarcina tumorală mare, cursul agresiv al bolii, metastaze cerebrale simptomatice și preferința pacientului.

Ghidurile NCCN 2024 (5) recomandă la pacienții cu melanom avansat, nerezecabil sau metastatic, tratamentul sistemic cu nivolumab sau pembrolizumab de preferință, sau tratamentul cu combinația de inhibitori ai punctelor de control imunitar (nivolumab/ipilimumab sau nivolumab/relatlimab). Terapiile țintite (combinația anti-BRAF și anti-MEK) sunt recomandate și în cazurile de mutație BRAF V600: dabrafenib și trametinib, vemurafenib și cobimetinib, encorafenib și binimetinib.

#### *Recomandări specifice pacienților pediatrici*

Având în vedere raritatea melanomului în pediatrie și complexitatea gestionării acestuia, în prezent nu există un tratament standard. Managementul pacienților pediatrici urmează, în general, aceleași principii ca și al pacienților adulți. Conform recomandărilor europene, managementul pacienților pediatrici trebuie discutat într-o echipă multidisciplinară care să includă atât medici oncologi pediatrici, cât și medici oncologi specialiști în tratamentul melanomului la adulți.





**Studiul randomizat de fază 3 efectuat cu nivolumab comparativ cu placebo (CA20976K)**

Siguranța și eficacitatea nivolumab 480 mg în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu melanom rezecat complet au fost evaluate într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb (CA20976K). Studiul a înrolat pacienți având un scor de performanță ECOG de 0 sau 1, cu melanom în stadiul IIB sau IIC (conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a) confirmat histologic și rezecat chirurgical complet. Înrolarea în studiu a fost condiționată de rezecția completă a melanomului primar cu margini negative și de un rezultat negativ al unei biopsii de ganglion limfatic santinelă în decurs de 12 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții au fost înrolați indiferent de statusul tumoral al PD-L1. Studiul a exclus pacienții cu melanom ocular/uveal sau mucozal, boală autoimună activă, orice afecțiune ce necesită tratament sistemic fie cu corticosteroizi ( $\geq 10$  mg prednison zilnic sau echivalent) sau cu altă medicație imunosupresoare, precum și pacienții tratați anterior pentru melanom, cu excepția celor care au fost supuși intervenției chirurgicale.

În total, 790 pacienți au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie nivolumab ( $n = 526$ ) intravenos pe durata a 30 minute în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni sau placebo ( $n = 264$ ), **până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă**. Randomizarea a fost stratificată în funcție de categoria T conform sistemului de stadializare AJCC ediția a 8-a (T3b comparativ cu T4a comparativ cu T4b). Evaluările tumorale au fost efectuate la fiecare 26 săptămâni între anii 1-3 și la fiecare 52 săptămâni după anul 3 până în anul 5.

*Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără recidivă (SFR).* SFR, evaluată de către investigator, a fost definită ca un interval de timp dintre data randomizării și data primei recidive (recidivă locală, regională sau metastază la distanță), a primei apariții a unui nou melanom primar sau data survenirii decesului din orice cauză, oricare dintre acestea a avut loc prima. Criteriile secundare de evaluare au inclus SG și supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD).

Caracteristicile inițiale au fost în general echilibrate între cele două grupuri. **Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 19-92)**, 61% dintre pacienți au fost de sex masculin, iar 98% au fost caucazieni. **Scorul inițial de performanță ECOG a fost 0 (94%) sau 1 (6%). Un procent de 60% dintre pacienți a avut boală în stadiul IIB, iar un procent de 40% dintre pacienți a avut boală în stadiul IIC.**

La o analiză interimară primară predefinită (perioadă minimă de monitorizare de 7,8 luni) a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru nivolumab, comparativ cu placebo, RR fiind de 0,42 (ÎI 95%: 0,30, 0,59;  $p < 0,0001$ ). La o analiză actualizată descriptivă a SFR (perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni), tratamentul cu nivolumab a continuat să demonstreze îmbunătățirea SFR, HR fiind de 0,53 (ÎI 95%: 0,40, 0,71). SG nu a fost concludentă. Rezultatele raportate din analizele cu o perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni sunt sumarizate în Tabelul 2 și Figura 1.

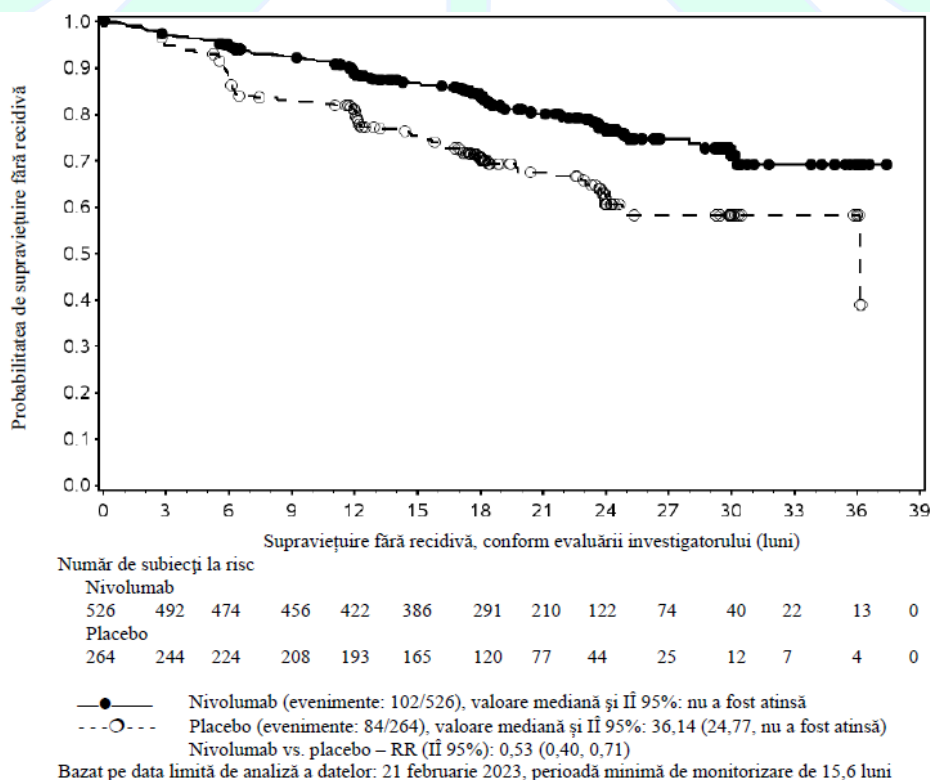
**Tabel nr.2. Rezultatele privind eficacitatea (CA20976K)**

	<b>nivolumab</b> <b>(n = 526)</b>	<b>placebo</b> <b>(n = 264)</b>
<b>Supraviețuirea fără recidivă, cu o perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni</b>		
<b>Supraviețuire fără recidivă</b>		
Evenimente	102 (19,4%)	84 (31,8%)
Riscul relativ <sup>a</sup> ÎI 95%		0,53 (0,40, 0,71)
Valoarea mediană (ÎI 95%) (luni)	Nu a fost atinsă	36,14 (24,77, nu a fost atinsă)
Rata (ÎI 95%) la 12 luni <sup>b</sup>	88,8 (85,6, 91,2)	81,1 (75,7, 85,4)
Rata (ÎI 95%) la 18 luni <sup>b</sup>	83,9 (80,3, 86,9)	70,7 (64,5, 76,1)

<sup>a</sup> Bazat pe model stratificat de riscuri proporționale Cox.

<sup>b</sup> Pe baza estimărilor Kaplan-Meier.

Beneficiul privind SFR a fost constant pentru subgrupurile cheie stabilite în funcție de stadiul bolii, categoria T și vârstă.



**Figura 1. Supraviețuirea fără recidivă (studiul CA20976K)**

Datele privind expresia tumorală a PD-L1 au fost disponibile pentru 302/790 (38,2%) pacienți randomizați (36,3% și 42,0% în brațul de tratament cu nivolumab și, respectiv, în brațul cu administrare de placebo), deoarece expresia PD-L1 nu a reprezentat un factor de stratificare pentru randomizare. Analizele exploratorii ale SFR în funcție de expresia PD-L1 au demonstrat un RR pentru nivolumab comparativ cu placebo de 0,43 (ÎI 95%: 0,22, 0,84) la



pacienții (N=167) cu expresie PD-L1  $\geq$  1%, 0,82 (ÎI 95%: 0,44, 1,54) la pacienții (N=135) cu expresie PD-L1 < 1% și 0,50 (ÎI 95%: 0,34, 0,73) la pacienții (N=488) cu expresie PD-L1 nedeterminată/neraportată/care nu poate fi evaluată.

### Profilul de toleranță

La analiza interimară, durata minimă de urmărire a pacienților a fost de 7,8 luni. Durata mediană (min-max) a tratamentului din studiu a fost de 11,04 luni (0-12,1 luni) în grupul tratat cu nivolumab și de 11,07 luni (0-12,7 luni) în grupul placebo.

Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment advers (EA) a fost de 95,8% (n=502) în grupul tratat cu nivolumab și de 86,7% (n=229) în grupul placebo. Procentul pacienților care au prezentat un EA de gradul 3-4 a fost de 21,9% (n=115) în grupul cu nivolumab și de 12,1% (n=32) în grupul placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în ambele grupuri de tratament (>10% dintre pacienți) au fost oboseala (26,1% în grupul nivolumab și 25,0% în grupul placebo), diareea (22,5% în grupul nivolumab și 15,2% în grupul placebo), prurit (20,0% în grupul nivolumab și 11,0% în grupul placebo), artralgie (16,4% în grupul nivolumab și 11,4% în grupul placebo), greață (14,1% în grupul nivolumab și 11,0% în grupul placebo), erupții cutanate (12,4% în grupul nivolumab și 9,5% în grupul placebo), dureri de cap (11,5% în grupul nivolumab și 12,5% în grupul placebo), hipotiroidism (11,5% în grupul nivolumab și 0,0% în grupul placebo), astenie (11,3% în grupul nivolumab și 9,5% în grupul placebo) și creșterea creatininei serice (10,5% în grupul nivolumab și 11,7% în grupul placebo).

Procentul de pacienți care au prezentat un EA de gradul 3-4 a fost de 21,9% (n=115) și 12,1% (n=32) în grupurile cu nivolumab și, respectiv, placebo. Procentul de pacienți care au avut cel puțin un eveniment advers grav (EAS) a fost de 14,1% (n=74) în grupul tratat cu nivolumab și de 11,0% (n=29) în grupul placebo.

În total, 13 pacienți (2,5%) din grupul cu nivolumab și 8 pacienți (3,0%) din grupul placebo au decedat: 11 decese (8 din grupul cu nivolumab și 3 din grupul placebo) au fost considerate fără cauză, 7 decese (3 în grupul nivolumab și 4 în grupul placebo) s-au datorat progresiei bolii, 2 decese (1 în fiecare grup) au fost de cauză necunoscută și 1 decedat în grupul nivolumab a survenit în urma unui EA datorat tratamentului (insuficiență cardiacă și insuficiență renală acută).

## **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 4 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Finlanda, Belgia și Germania.

### 3. CONCLUZII

- Studiul CA20976K randomizat de fază 3 versus placebo a demonstrat superioritatea nivolumab în ceea ce privește obiectivul principal, supraviețuirea fără recidivă (SFR) cu un HR=0,42 (IC 95% [0,30; 0,59]). La analiza actualizată descriptivă a SFR (perioadă minimă de monitorizare de 15,6 luni), tratamentul cu nivolumab a continuat să demonstreze îmbunătățirea SFR, HR fiind de 0,53 (ÎI 95%: 0,40, 0,71).
- Nu a fost demonstrat un câștig în ceea ce privește supraviețuirea globală (SG), datorită imaturității datelor disponibile pentru acest criteriu secundar ierarhic.
- Rezultatele de eficacitate ale studiului CA20976K nu au inclus niciun pacient cu vârsta  $\leq 18$  ani, datele privind eficacitatea pacienților adulți au fost acceptate ca fiind extrapolabile la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste. Ca urmare, eficacitatea terapiei cu Nivolumab a fost considerată similară între pacienții adulți și adolescenți.
- OPDIVO reprezintă un tratament de primă linie ca parte a terapiei adjuvante chirurgicale la pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom în stadiul IIB sau IIC. În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni.

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 melanomului în stadiul IIB sau IIC, la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste la care s-a efectuat rezecție completă*”, 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 – Melanomul malign - aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui grup populațional nou, corespunzător indicației terapeutice „*OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului în stadiul IIB sau IIC, la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste la care s-a efectuat rezecție completă*”.



**Referințe bibliografice:**

1. RCP OPDIVO (*Opdivo, nivolumab (europa.eu)*)
2. EPAR OPDIVO (*OPDIVO II-125-G; INN-nivolumab (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS (*OPDIVO 10 mg/ml, (has-sante.fr)*)
4. NIH: Childhood Melanoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version, Sept.2024  
([https://www.cancer.gov/types/skin/hp/child-melanoma-treatment-pdq#\\_710](https://www.cancer.gov/types/skin/hp/child-melanoma-treatment-pdq#_710))
5. NCCN 2024 (*cutaneous melanoma.pdf (nccn.org)*)

Raport finalizat în data de: 02.10.2024

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