



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: NIVOLUMABUM**

**INDICAȚIE: tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior chimioterapic, la adulți**

Data depunerii dosarului

15.07.2016

Număr dosar

29605

**PUNCTAJ: 65**

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Nivolumabum

1.2. DC: Opdivo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC17

1.4. Data eliberării APP: 19 iunie 2015

1.5. Detinatorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	1. cutie x 1 flacon din sticla de tip 1 x 40mg concentrat pentru soluție perfuzabilă 2. cutie x 1 flacon din sticla de tip 1 x 100mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.8. Preț (RON) conform CANAMED aprilie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1. 2817.00 RON 2. 6936.22 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1. 2817.00 RON 2. 6936.22 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Opdivo [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Opdivo este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior chimioterapic, la adulți.	Doza recomandată de Opdivo este de 3 mg/kg administrată intravenos pe durata a 60 de minute la fiecare 2 săptămâni.	Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Nivolumabum și denumirea comercială Opdivo cu indicația „*tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, de tip scuamos, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți*” a fost publicat la data de 26 mai 2016 pe site-ul francez al autorității de evaluare a tehnologiilor medicale[2].

Nivolumabum este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulină G4, care se leagă de receptorul PD-1, cu rol în controlul apoptozei, blocându-i interacțiunea cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T și este implicat în controlul răspunsului imun al celulelor T. Legarea PD-1 de liganzii PD-L1 și PD-L2 (exprimați de celulele prezentatoare de antigen, celulele tumorale și de alte celule din micromediul tumoral) determină inhibarea proliferării celulelor T și a secreției de citokine. Prin blocarea legării PD-1 de cei doi liganzi PD-L1 și PD-L2, nivolumabum potențează răspunsurile mediate de celulele T, inclusiv răspunsul anti-tumoral.

Acest medicament a fost utilizat în Franța pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar cu celule care nu sunt mici, de tip scuamos, aflat în stadiile IIIb sau IV, după eșecul cel puțin a unei linii de tratament pe bază de platină, ca urmare a acordării unor autorizații temporare de utilizare.

Inițial, a fost acordată autorizația temporară de utilizare nominală, începând din ianuarie 2015, iar ulterior, s-a acordat autorizația temporară de cohortă, începând din mai 2015.

Din iunie 2015, autorizația temporară de cohortă emisă de autoritatea de reglementare franceză a cuprins o indicație mai extinsă de administrare a nivolumabului. Conform acestei indicații, pacienții cu mutații EGFR sau cu rearanjament ALK, a căror boala a progresat sub o terapie aprobată, pot primi nivolumab.

În Franța, cancerul bronho-pulmonar s-a dovedit a fi al doilea ca frecvență în rândul bărbaților și al treilea ca frecvență în rândul femeilor reprezentând prima cauză de deces la bărbații cu vârste cuprinse între 45 și 64 ani și prima cauză de deces în rândul pacienților diagnosticați cu afecțiuni maligne. Această afecțiune prezintă un prognostic prost pe termen scurt și privește un număr important de pacienți din Franța.

Cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici reprezintă aproape 85% dintre toate tipurile de cancer pulmonare. Cele mai frecvente tipuri histologice sunt: adenocarcinomul, carcinomul cu celule scuamoase și carcinomul cu celule mari. Tipul scuamos reprezintă 15 până la 25% din cazuri.

La momentul evaluării tehnice, tratamentul standard pentru tipul scuamos de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici era reprezentat de biterapia - cisplatină sau carboplatină (în cazul în care există contraindicație pentru cisplatină) asociată cu unul din următoarele medicamente: gemcitabină, taxani (paclitaxel și docetaxel) sau vinorelbina. A doua linie terapeutică a reprezentat-o monoterapia cu unul



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

dintre medicamentele care nu au fost utilizate inițial cu sarea de platină (docetaxel, erlotinib, sau alte medicamente cu indicație în această afecțiune).

Terapiile specifice, recent autorizate pentru această afecțiune au prezentat o activitate limitată în tumorile cu modificări genetice specifice, rareori găsite în subgrupul de carcinoame cu celule scuamoase.

Evaluarea beneficiului terapeutic al nivolumabului s-a efectuat pe baza rezultatelor provenite dintr-un singur studiu clinic.

Deși în susținerea cererii sale, solicitantul a prezentat 3 studii clinice, experții francezi au constatat că doar ultimul studiu poate fi luat în considerare pentru evaluarea tehnică întrucât:

- primul studiu a avut obiective neconcordante pentru a putea stabili un beneficiu terapeutic, iar populația studiată nu a fost omogenă
- al doilea studiu nu a respectat indicația autorizată, precizată în RCP –ul Opdivo.

Cele 3 studii clinice au fost:

- 1) un studiu de fază I, în care s-a urmărit determinarea dozei optime de nivolumabum la pacienții cu diferite tumori maligne (studiul clinic cu protocol CA209003)
- 2) un studiu de fază II, fără braț de control (studiul CA209063), care a inclus pacienți cu NSCLC local avansat sau metastatic scuamos, care au prezentat eșec la cel puțin două linii de tratament
- 3) un studiu de fază III, studiu comparativ pivot (studiul CA209017).

#### **Studiul clinic cu protocol CA209017**

- studiu de fază III, deschis, randomizat, care a urmărit evaluarea eficacității și tolerabilității nivolumabului în doză de 3mg/kg administrat la intervale de 2 săptămâni, comparativ cu docetaxel în doză de 75mg/m<sup>2</sup> administrat la 3 săptămâni

La acest studiu au participat 272 de pacienți care au fost randomizați în raport 1:1, în două grupuri:

- 1) grupul de pacienți, în care s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu nivolumab în doză de 3mg/kg la fiecare 2 săptămâni
- 2) grupul de pacienți, în care s-a administrat o perfuzie intravenoasă cu docetaxel în doză de 75mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni

Protocolul studiului nu a permis ajustarea dozei de nivolumab. În cazul apariției următoarelor evenimente adverse, protocolul a permis reducerea dozei de docetaxel:

- neutropenia febrilă (indusă de docetaxel), cu nr. de neutrofile <500/mm<sup>3</sup> timp de peste 7 zile
- reacții cutanate severe sau repetate
- orice eveniment advers de grad 3-4, care nu este de cauză hematologică.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În general, tratamentele investigate au fost administrate pacienților până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile, exceptând unele situații particulare pentru pacienții tratați cu nivolumab, la care boala a progresat:

- continuarea existenței unui beneficiu clinic din punct de vedere al investigatorului
- absența evoluției rapide a bolii apreciată radiologic
- existența unei bune tolerabilități a medicamentului
- menținerea statutului de performanță ECOG stabil
- acceptul pacientului de a continua terapia în pofida progresiei bolii
- progresia radiologică a bolii nu trebuie să impună restricționarea aplicării unui tratament suplimentar.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de:

- 1) chimioterapia de primă linie administrată anterior: paclitaxel sau alte medicamente
- 2) regiunea geografică din care au provenit pacienții (SUA/Canada versus Europa versus restul lumii)

Criteriile de includere în studiu au fost:

- vârsta  $\geq 18$  ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, scuamos, local avansat sau metastazat, confirmat histologic sau citologic *sau*
- pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, scuamos, local avansat sau metastazat, recidivat, sau care a progresat sub terapie multimodală (radioterapie, rezecție chirurgicală sau chimio-radioterapie definitivă pentru boala avansată local)
- recidiva sau progresia bolii în timpul sau după chimioterapia cu săruri de platină
  1. tratamentul de întreținere după chimioterapia pe bază de săruri de platină nu a fost considerat o nouă linie terapeutică
  2. pacienții care au primit chimioterapie adjuvantă, neoadjuvantă, sau chimio-radioterapie pe bază de săruri de platină pentru stadiu local avansat și au prezentat recidiva bolii la 6 luni de la terminarea tratamentului, au fost considerați eligibili
  3. pacienți care au prezentat recidivă la peste 6 luni de la încheierea chimioterapiei adjuvante, neo-adjuvante sau a chimio-radioterapiei pe bază de săruri de platină pentru stadiul local avansat de boală și care ulterior au primit chimioterapie pe bază de platină pentru tratarea recidivei, au fost considerați eligibili
- evaluarea tumorii, prin CT sau RMN, conform criteriilor pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide RECIST 1.1
- scor ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 sau 1



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- biopsie disponibilă din tumoră.

Criteriile de neincluere în studiu au fost:

- metastaze ale SNC netratate; pacienții cu metastaze tratate și cu examen neurologic normal efectuat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de înrolare au fost considerați eligibili; pacienți care au oprit terapia cu corticosteroizi, sau se aflau pe corticoterapie stabilă sau se aflau în faza de reducere a dozei de prednison cu  $\leq 10$  mg/zi
- meningită carcinomatoasă
- boală auto-imună, confirmată sau suspectată
- existența unor afecțiuni care necesită tratament sistemic cu corticoizi în doză de  $>10$ mg/zi prednison, sau alt tratament imunosupresor administrat cu 14 zile anterior randomizării
- antecedente de cancer, cu excepția cancerelor cutanate nediate diagnosticate ca melanom, a cancerelor in situ (de vezica urinară, de stomac, de colon, de endometru, de sân, de col uterin/ displazii, melanom) și a cancerelor pentru care s-a obținut remisia completă minim 2 ani anterior includerii
- boală simptomatică pulmonară interstițială sau afecțiuni pulmonare care ar interfera cu detectarea evenimentelor adverse legate de tratamentul administrat
- tratament anterior cu anticorpi anti PD-L1, anti PD 1, anti PD-L2, anti CD 137 sau anti CTLA-4
- terapie anterioară cu docetaxel.

Obiectivele principale ale studiului au fost:

- rata de supraviețuire globală (definită ca perioada de timp între randomizare și decesul pacientului, indiferent de cauză) sub tratament cu nivolumab
- rata de supraviețuire globală sub tratament cu docetaxel

Obiectivele secundare ale studiului au fost:

- ratele de răspuns obiectiv (complet sau parțial) sub tratament cu nivolumab versus docetaxel
- ratele de supraviețuire fără progresia bolii (definită ca perioada de timp între randomizare și primul eveniment advers survenit: progresia bolii sau decesul pacientului, indiferent de cauză ) sub tratament cu nivolumab versus docetaxel
- valoarea predictivă a expresiei PD-L1 în funcție de rata de supraviețuire globală, rata răspunsului obiectiv și rata de supraviețuire fără progresia bolii
- procentul de pacienți care au prezentat o ameliorare a simptomelor, utilizând scorul LCSS (LCSS- Lung Cancer Symptom Scale - Scala simptomelor de cancer pulmonar)





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Obiectivele exploratorii au fost:

- rata de tolerabilitate la medicamentele investigate evaluată în funcție de frecvența evenimentelor adverse, a evenimentelor adverse grave, întreruperea definitivă sau temporară a administrării medicamentului datorită apariției evenimentelor adverse, decese, anomalii biologice
- influențarea calității vieții (apreciată prin scorul EQ-5D).

Primul pacient a fost inclus în studiu în data de 16.10.2012.

Data analizei intermediare a fost 15.12.2014.

Data la care au fost extrase informații pentru realizarea analizei principale a fost 26.02.2015.

Rezultatele studiului au fost:

- 272 pacienți au fost randomizați pentru a primi unul dintre medicamentele de investigație:
  - ✓ 135 pacienți au fost incluși în grupul cu nivolumab
  - ✓ 137 pacienți au fost incluși în grupul cu docetaxel.
- mediana vârstei pacienților înrolați a fost 63 ani (au fost incluși pacienți cu vârste de 39 de ani până la 85 de ani)
- 44% dintre pacienți au avut vârste  $\geq 65$  ani
- 11% dintre pacienți au avut vârste  $\geq 75$  ani
- 24% dintre pacienți au prezentat statut de performanță ECOG 0
- 76% dintre pacienți au prezentat statut de performanță ECOG 1

**Tabel I: Caracteristicile pacienților randomizați incluși în studiul clinic CA209017**

	Nivolumabum	Docetaxel	Total
<b>Nr. pacienților randomizați</b>	135	137	272
<b>Vârsta (ani)</b>			
<b>Mediana</b>	62,2 (8,3)	64,4 (8,3)	63,3 (8,4)
<65 ani, n (%)	79 (58,5)	73 (53,3)	152 (55,9)
$\geq 65$ ani - < 75 ani, n (%)	45 (33,3)	46 (33,6)	91 (33,5)
$\geq 75$ ans, n (%)	11 (8,1)	18 (13,1)	29 (10,7)
<b>Sex, n (%)</b>			
Barbați	111 (82,2)	97 (70,8)	208 (76,5)
Femei	24 (17,8)	40 (29,2)	64 (23,5)
<b>Tipul populației, n (%)</b>			
Caucazieni	122 (90,4)	130 (94,9)	252 (92,6)
Africani/Afro-Américani	6 (4,4)	2 (1,5)	8 (2,9)
Asiatici	4 (3,0)	2 (1,5)	6 (2,2)
Alt tip de populație	1 (0,7)	2 (1,5)	3 (1,1)



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

Cazuri în care nu au fost raportate	2 (1,5)	1 (0,7)	3 (1,1)
<b>Durata bolii (ani)</b>			
Médiana (Minim-Maxim)	0,74 (0,1 - 10,0)	0,73 (0,1 - 4,6)	0,74 (0,1 – 10,0)
<b>Stadiul de boală, n (%)</b>			
IIIB	29 (21,5)	24 (17,5)	53 (19,5)
IV	105 (77,8)	112 (81,8)	217 (79,8)
Stadiu neraportat	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)
<b>Localizarea leziunilor (altele decât leziunea primară) și metastazele cele mai frecvente (&gt;10%), n (%)</b>			
Plamani	115 (85,2)	121 (88,3)	236 (86,8)
Ganglion limfatic	68 (50,4)	80 (58,4)	148 (54,4)
Ficat	27 (20,0)	34 (24,8)	61 (22,4)
Os	22 (16,3)	15 (10,9)	37 (13,6)
Epanșament	20 (14,8)	17 (12,4)	37 (13,6)
Pleura	16 (11,9)	11 (8,0)	27 (19,9)
Glanda suprarenală	14 (10,4)	11 (8,0)	25 (9,2)
Mediastin	14 (10,4)	19 (13,9)	33 (12,1)
<b>Numărul de localizări metastatice, n (%)</b>			
1	19 (14,1)	22 (16,1)	41 (15,1)
2	42 (31,1)	49 (35,8)	91 (33,5)
3	40 (29,6)	43 (31,4)	83 (30,5)
4	23 (17,0)	15 (10,9)	38 (14,0)
≥ 5	10 (7,4)	8 (5,8)	18 (6,6)
<b>Tipul histologic de cancer, n (%)</b>			
Scuamos	133 (98,5)	137 (100)	270 (99,3)
Alt tip histologic	2 (1,5)	0	2 (0,7)
<b>Status PD-L1, n (%)</b>			
Expresie cuantificabilă	117 (86,7)	108 (78,8)	225 (82,7)
≥ 1%	63 (53,8)	56 (51,9)	119 (52,9)
< 1%	54 (46,2)	52 (48,1)	106 (47,1)
≥ 5%	42 (35,9)	39 (36,1)	81 (36,0)
< 5%	75 (64,1)	69 (63,9)	144 (64,0)
≥ 10%	36 (30,8)	33 (30,6)	69 (30,7)
< 10%	81 (69,2)	75 (69,4)	156 (69,3)
Expresie necuantificabilă	18 (13,3)	29 (21,2)	47 (17,3)
<b>Antecedente de metastaze cerebrale, n (%)</b>			
Da	9 (6,7)	8 (5,8)	17 (6,3)
Nu	126 (93,3)	129 (94,2)	255 (93,8)
<b>Score ECOG, n (%)</b>			
0	27 (20,0)	37 (27,0)	64 (23,5)
1	106 (78,5)	100 (73,0)	206 (75,7)
Neraportat	2 (1,5)	0	2 (0,7)





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Rezultatele prezentate au provenit dintr-o analiză intermediară, prevăzută în protocolul studiului, care a fost efectuată în urma constatării a 196 de decese.

Mediana supraviețuirii globale a fost de 9,2 luni în grupul tratat cu nivolumab, versus 6 luni în grupul tratat cu docetaxel (HR IC95%= 0,59 ; [0,43 ; 0,81]). Rezultatul obținut a fost considerat de către experții francezi ca fiind supraestimat întrucât a provenit dintr-o analiză intermediară.

Rata de răspuns a fost de 20% în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 8,8% în grupul tratat cu docetaxel ( $p < 0,0083$ ). La momentul analizei intermediare, mediana duratei răspunsului a fost de 8,41 luni în grupul cu docetaxel și nu a fost atins în grupul cu nivolumab.

Rata de supraviețuire fără progresia bolii a fost de 3,48 luni în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu 2.83 luni în grupul tratat cu docetaxel, rezultând o diferență de aproximativ 19 zile ( $p < 0,0004$ ).

Rata de ameliorare a simptomelor asociate bolii, măsurată prin scorul LCSS (cancerul pulmonar Symptom Scor) a fost similară între grupul care a primit nivolumab (18,5%) și grupul care a primit docetaxel (21,2%).

Căutarea expresiei PD-L1 a fost realizată prin imunohistochimie pe biopsii tumorale arhivate și teste de sânge (înainte de administrarea primei doze de nivolumab).

Analiza efectuată în vederea stabilirii unei posibile corelări între expresia PD-L1 și supraviețuirea globală, nu a demonstrat existența unui raport între cei doi parametri. Îmbunătățirea supraviețuirii globale observată în populația din studiu a fost omogenă, indiferent de nivelul de exprimare al PD-L1.

O altă analiză efectuată în vederea stabilirii unei posibile corelări între expresia PD-L1 și rata de supraviețuire fără progresia bolii, nu a relevat existența unei interrelații.

10,7% dintre pacienții tratați cu nivolumab au întrerupt tratamentul datorită apariției evenimentelor adverse, iar în grupul tratat cu docetaxel, procentul a fost mai mare, respectiv 20,2%.

46,6% dintre pacienții din grupul tratat cu nivolumab au prezentat cel puțin un eveniment advers grav și respectiv 54,3% de pacienți din grupul cu docetaxel.

Evenimente adverse de intensitate severă (de grad 3 până la 5) au fost raportate de 51,1% dintre pacienții care au primit nivolumab și respectiv de 72,9% din grupul tratat cu docetaxel.

Cele mai frecvente evenimente adverse în grupul cu nivolumab au fost: dispneea (36,6%), tusea (31,3%) și oboseala (30,5%), în timp ce în grupul tratat cu docetaxel, cele mai frecvente evenimente adverse au fost: oboseala (39,5%), neutropenia (33,3%) și dispneea (29,5%).

Evenimente adverse de interes special au fost următoarele:

- evenimente adverse endocrine
  - ❖ frecvența evenimentelor adverse endocrine (afecțiuni ale tiroidei, hipofizită, insuficiență suprarenală, diabet) a fost mai mare în grupul care a primit nivolumab, comparativ cu grupul cu docetaxel (6,9% versus 2,3%).



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 
- ❖ în grupul tratat cu nivolumab, cel mai frecvent eveniment advers raportat a fost hipotiroidia (6,1%). În general, evenimentele adverse endocrine raportate în ambele grupuri de tratament au fost ușoare până la moderate (gradele 1 și 2)
    - evenimente adverse gastro-intestinale
  - ❖ frecvența evenimentelor adverse gastro-intestinale (diaree, colită) a fost mai mică în grupul care a primit nivolumab versus grupul cu docetaxel (16,0% versus 25,6%)
  - ❖ în ambele grupuri, majoritatea evenimentelor adverse gastrointestinale au fost ușoare până la moderate (gradul 1-2)
  - ❖ în grupul tratat cu nivolumab, 1 pacient a prezentat un eveniment advers de grad 3-4, considerat a fi cauzat de administrarea nivolumabului (colita), iar în grupul tratat cu docetaxel, 3 pacienți au raportat evenimente adverse de grade 3 sau 4 considerate a fi determinate de administrarea docetaxelului
    - evenimente adverse hepatice
  - ❖ frecvența evenimentelor adverse hepatice (creșterea ALT, AST, GGT, bilirubinei) a fost de 2,3% în grupul cu nivolumab și 3,9% în grupul cu docetaxel
  - ❖ majoritatea evenimentelor adverse hepatice raportate în ambele grupuri de tratament au fost ușoare până la moderate (gradul 1-2)
  - ❖ în grupul tratat cu nivolumab nu au fost raportate evenimente adverse hepatice de grade 3 sau 4, iar în grupul tratat cu docetaxel doar un pacient a prezentat creșterea transaminazelor (ALT și AST) de grad 3-4
  - ❖ un pacient din grupul tratat cu nivolumab a întrerupt tratamentul din cauza apariției unui eveniment advers de grad 1-2 (creșterea ALT și AST)
    - evenimente adverse pulmonare
  - ❖ frecvența evenimentelor adverse pulmonare (pneumopatie de cauză inflamatorie, infiltrații pulmonare, insuficiență respiratorie acută, pneumopatie interstițială) a fost de 5,3% în grupul cu nivolumab și 2,3% în grupul cu docetaxel
  - ❖ cel mai frecvent eveniment advers raportat în grupul tratat cu nivolumab a fost pneumopatia inflamatorie (6 din 7 cazuri de afectare pulmonară raportate, au fost de cauză inflamatorie)
  - ❖ 2 pacienți din grupul care a primit nivolumab au întrerupt tratamentul datorită unui eveniment advers de grad 1 sau 2 (pneumopatie inflamatorie), corelat cu administrarea medicamentului, versus 1 pacient din grupul care a primit docetaxel (pneumopatie interstițială)
  - ❖ majoritatea evenimentelor adverse pulmonare raportate în cele două grupuri de tratament au fost ușoare până la moderate (de grad 1-2)
- 
- 
-



## MINISTERUL SĂNĂȚĂII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- evenimente adverse renale
  - ❖ frecvența evenimentelor adverse renale (creșterea creatininei, nefrită tubulo-interstițială, boală renală) a fost mai mare în grupul tratat cu nivolumab (5,3%), comparativ cu docetaxel (2,3%)
  - ❖ majoritatea evenimentelor adverse renale raportate în cele două grupuri de tratament au fost ușoare până la moderate (de grade 1 sau 2)
  - ❖ 1 pacient din grupul care a primit nivolumab a prezentat un eveniment advers renal (nefrita tubulo-interstițială) de grad 3-4, versus 0 pacienți din grupul cu docetaxel
  - ❖ nici unul dintre evenimentele adverse renale raportate nu au determinat întreruperea administrării medicamentelor investigate
    - evenimente adverse cutanate
  - ❖ frecvența evenimentelor adverse cutanate raportate la  $\geq 1\%$  dintre pacienți (prurit, erupții cutanate și erupții cutanate maculopapulare) a fost de 17,6% în grupul nivolumab și 14,0% în grupul cu docetaxel.
  - ❖ majoritatea evenimentelor adverse cutanate raportate în cele două grupuri de tratament au fost de intensitate ușoară până la moderată (de grade 1-2)
  - ❖ 1 pacient din grupul care a primit nivolumab a prezentat un eveniment advers cutanat (erupții cutanate) de grad 3-4, versus 0 pacienți din grupul cu docetaxel
    - evenimente adverse datorate reacțiilor de hipersensibilitate
  - ❖ frecvența reacțiilor de hipersensibilitate la administrarea medicamentului de investigație clinică a fost de 0,8% în grupul tratat cu nivolumab și respectiv de 2,3% în grupul tratat cu docetaxel

Datele de farmacovigilență colectate prin programul de acordare a autorizațiilor temporare de utilizare a nivolumabului nu au adus noi informații care să influențeze raportul risc/beneficiu.

În urma evaluării datelor de eficacitate și siguranță, experții francezi au decis că nivolumabul prezintă un **beneficiu important ca tratament de linia a II-a** pentru stadiul avansat de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, tipul scuamos, iar raportat la docetaxel, nivolumabul prezintă un beneficiu terapeutic adițional moderat.

## 2.2.NICE/ SMC

### NICE

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului nivolumab cu indicația de administrare în cancerul bronho-pulmonar.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentelor a evaluat medicamentul nivolumab cu indicația de administrare în cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici, tipul scuamos, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior chimioterapic, la adulți (raportul cu nr. 1144/16) [3].

A fost evaluată eficacitatea nivolumabului în principal pe baza rezultatelor studiului clinic CheckMate 017 (a se vedea studiul clinic cu protocol CA209017 descris la punctul 2.1.). În vederea susținerii eficacității nivolumabului au fost luate în considerare și rezultatele provenite din studiul clinic de fază II, CheckMate 063.

Rezultatele studiului clinic CheckMate 017, privind eficacitatea comparativă, conform primei analize intermediare (cu o perioadă de supraveghere de 11 luni) au relevat următoarele:

- ✓ 64% (86/135) dintre pacienții care au primit nivolumab au decedat
- ✓ 83% (113/137) dintre pacienții care au primit docetaxel au decedat
- ✓ supraviețuirea globală a fost semnificativ crescută cu nivolumab, comparativ cu cea observată în grupul tratat cu docetaxel, HR =0,59 (95% [IC]: 0.44-0.79)
- ✓ mediana supraviețuirii globale în grupul care a primit nivolumab a fost 9,2 luni (95% IC: 7,3-13,3)
- ✓ mediana supraviețuirii globale în grupul care a primit docetaxel a fost 6 luni (95% IC: 5,1-7,3)
- ✓ estimativ 42% dintre pacienții tratați cu nivolumab vor supraviețui peste un 1 an (95% IC: 34 - 50) și respectiv 24% dintre pacienții tratați cu docetaxel (95% IC: 17 - 31)
- ✓ 78% (105/135) dintre pacienții care au primit nivolumab au prezentat progresia bolii sau au decedat și respectiv 89% (122/137) dintre pacienții care au primit docetaxel
- ✓ supraviețuirea fără progresia bolii a fost semnificativ mai mare cu nivolumab, raportată la cea obținută în grupul cu docetaxel, HR= 0,62 (95% IC: 0.47-0.81)
- ✓ în grupul cu nivolumab mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost 3,5 luni (95% IC: 2.1-4.9), iar în grupul tratat cu docetaxel a fost 2,8 luni (95% CI: 2.1-3.5)
- ✓ estimativ, pentru grupul care a primit nivolumab, supraviețuirea fără progresia bolii s-a considerat a fi 21% (95% IC: 14 la 28), iar pentru grupul care a primit docetaxel, 6,4% (95% IC: 2,9% până la 12%)
- ✓ rata de răspuns obiectiv (definit ca fiind cel mai bun răspuns obiectiv confirmat, complet sau parțial) a fost semnificativ mai mare cu nivolumab comparativ cu docetaxel, 20% (95% IC: 14 la 28), versus 9% (95% CI: 5 până la 15)
- ✓ mediana duratei răspunsului nu a fost atinsă în grupul cu nivolumab însă a fost de 8,4 luni în grupul tratat cu docetaxel.

Analiza statistică efectuată cu datele obținute în august 2015 (când perioada minimă de supraveghere a fost de 18 luni) a evidențiat că mediana supraviețuirii globale obținută în grupul tratat cu nivolumab a fost de 9,2 luni, iar în grupul care a primit docetaxel a fost de 6 luni, HR =0,62 (95% CI: 0.48-0.81). Estimarea supraviețuirii la 18 luni, în grupul cu nivolumab a fost de 28%, iar pentru grupul cu docetaxel a fost de 13%.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Rata de hazard (HR) de 0,62 obținută pentru supraviețuirea fără progresia bolii sub tratament cu nivolumab a fost considerată, de către experții scoțieni, ca fiind cel mai bun indicator al efectului medicamentului. Ei au considerat că datele privind supraviețuirea fără progresia bolii pentru un medicament care acționează prin stimularea sistemului imun pentru a distruge celulele tumorale, pot fi dificil de interpretat, deoarece inducerea răspunsului imun și a celui clinic se produce după un timp mai îndelungat, comparativ cu medicamentele citotoxice.

Eficacitatea nivolumabului la pacienții cu scor ECOG>1 nu a putut fi apreciată, întrucât această categorie de pacienți au fost exclusă din studiul pivot.

Mediana vârstei pacienților înrolați în studiul de fază III a fost de 62 de ani și aproximativ 60% dintre aceștia au prezentat vârste < 65 ani. Evaluatorii scoțieni au apreciat că populația generală a Scoției afectată de această boala este mult mai vârstnică (mediana vârstei a fost de 71 de ani) decât populația studiată. Prin urmare, ei au estimat că rezultatele din cadrul studiului pivot s-ar putea să nu se reflecte în practica curentă.

Analiza efectuată pe un subgrup populațional de pacienți cu vârste >75 de ani, a indicat un altfel de efect terapeutic al nivolumabului, obținându-se o rată de hazard pentru supraviețuirea globală de 1,85 (95% CI: 0,76-4,51). Totuși procentul pacienților cu vârste de peste 75 de ani a fost mic (11%), astfel că rezultatul obținut nu a putut fi interpretat. Prin urmare eficacitatea nivolumabului la acest segment de vârstă nu a putut fi stabilită.

O altă analiză de subgrup efectuată, a indicat că efectul tratamentului cu nivolumab nu poate fi corelat cu statusul PD-L1.

Supraviețuirea globală sub tratament cu nivolumab, raportată la cea obținută sub tratament cu docetaxel la pacienții PD-L1 pozitiv (30%; 81/272) a avut o rată de hazard de 0,53 (95% CI: 0,31 to 0,89), iar în cazul pacienților PD-L1 negativ (53%; 144/272) rata de hazard a fost de 0,70 (95% CI: 0,47 to 1,02).

Deși cele mai bune răspunsuri pentru supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii și rata de răspuns obiectiv, cu nivolumab au fost pentru pacienții cu PD-L1 pozitiv, răspunsurile obținute cu nivolumab pentru pacienții cu PD-L1 negativ, au fost comparabile sau mai bune decât cele obținute cu docetaxel.

În raport se amintește că o condiție a autorizației de introducere pe piață a medicamentului nivolumab a fost efectuarea unor investigații suplimentare pentru determinarea expresiilor PD-L1 și PD-L2 din micro-mediul tumoral și a relației acestora cu răspunsul tumoral.

Rezultatele studiului pivot au arătat că 21% (28/135) dintre pacienți au continuat să primească nivolumab după ce boala a progresat (conform criteriilor RECIST) și 32% (9/28) dintre ei, au întrunit criteriile



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

pentru obținerea unui beneficiu terapeutic neconvențional. Absența unui răspuns terapeutic complet sau parțial, anterior apariției progresiei bolii, la care se asociază unul din următoarele, au reprezentat criteriile de continuare a administrării de nivolumab:

- (1) apariția unei noi leziuni urmată de reducerea cu cel puțin 10% a sumei leziunilor țintă
- (2) creșterea cu peste 20% a sumei leziunilor țintă, pornind de la limita inferioară, urmată de reducerea sumei leziunilor țintă cu cel puțin 30%, comparativ cu nivelul de referință
- (3) creșterea cu peste 20% a sumei leziunilor țintă, pornind de la limita inferioară, urmată de cel puțin două evaluări tumorale care nu au evidențiat nici o progresie ulterioară.

Influențarea calității vieții prin tratamentul administrat a fost evaluată utilizând chestionarul EQ-5D (European Quality of Life -5 dimensiuni) și scala simptomelor de cancer pulmonar (LCSS).

Rezultatele obținute utilizând chestionarul EQ-5D au evidențiat îmbunătățirea în ambele grupuri de tratament a calității vieții pacienților.

Prin scala simptomelor de cancer pulmonar au fost evaluate șase simptome de cancer pulmonar (pofta de mâncare, fatigabilitatea, tusea, dispneea, hemoptizia și durerea), scorurile mari indicând o mai mare severitate a simptomelor.

A fost utilizat indicele ASBI (the average symptom burden index) definit ca media rezultatelor obținute utilizând LCSS, cu valori variind între 0 și 100. Ameliorarea simptomelor asociate bolii a fost definită ca o reducere cu cel puțin 10 puncte a indicelui ASBI, la un moment dat, între randomizare și săptămâna a 12 de tratament. Aceasta a fost obținută la 18% (25/135) dintre pacienții care au primit nivolumab și respectiv la 21% (29/137) dintre pacienții tratați cu docetaxel.

În general, sub tratament cu nivolumab, valoarea indicelui ASBI a scăzut comparativ cu cea obținută la randomizare, depășind 10 puncte după 36 de săptămâni, când doar 25 de pacienți au rămas sub tratament.

În grupul tratat cu docetaxel, valoarea indicelui ASBI a rămas stabilă până în săptămâna 24, cu mici variații față de valoarea inițială, însă după 24 de săptămâni, datele obținute nu au mai putut fi interpretate adecvat întrucât mai puțin de 8 pacienți se aflau sub tratament.

Studiul clinic de fază II, CheckMate 063, a înrolat 117 pacienți având cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, care a progresat în timpul sau după administrarea chimioterapiei pe bază de platină și cel puțin a încă unei chimioterapii sistemice. Toți pacienții au primit în regim deschis nivolumab în doză de 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni. După o perioadă medie de supraveghere de 8 luni, rata de răspuns obiectiv reprezentând obiectivul principal, a fost de 14% (17/177). Toți cei 17 pacienți au prezentat un răspuns terapeutic parțial. În plus, la 30 de pacienți (26%) boala s-a menținut stabilă, cu o durată medie de 6,0 luni.

Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 1,87 luni (95% CI: 1.77-3.15), iar mediana supraviețuirii globale a fost 8,21 luni (95% CI: 6.05-10.91).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În privința profilului de siguranță al nivolumabului, experții scoțieni au apreciat că profilul de siguranță al nivolumabului cu indicația de administrare în melanom este asemănător celui cu indicația de administrare în cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici. Diferențele între cele două profile de siguranță au fost reprezentate de frecvența mai mare a evenimentelor adverse pulmonare și respectiv de frecvența mai mică a evenimentelor adverse cutanate și endocrine obținute în urma administrării nivolumabului ca tratament al cancerului bronho-pulmonar, comparativ cu cele raportate în melanomul malign.

Conform rezultatelor studiului clinic cu protocol CheckMate 017,

- ✓ 97% dintre pacienții înrolați în studiu, indiferent de grupul de tratament la care au fost alocați, au prezentat un eveniment advers
- ✓ incidența evenimentelor adverse de grad 3 a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab, comparativ cu cea obținută în grupul cu docetaxel (51% versus 73%)
- ✓ incidența evenimentelor adverse grave a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab, comparativ cu cea obținută în grupul cu docetaxel (47% versus 54%)
- ✓ incidența evenimentelor adverse grave care au determinat întreruperea tratamentului administrat a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab, comparativ cu cea obținută în grupul cu docetaxel (11% versus 20%)
- ✓ administrarea nivolumabului a fost frecvent asociată cu dispnee (37%), tuse (31%), fatigabilitate (30%), iar administrarea docetaxelului a fost frecvent asociată cu dispnee (30%), neutropenie (33%) și fatigabilitate(40%)
- ✓ rata evenimentelor adverse cauzate de medicamentul investigat a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu docetaxel (58% vs. 86%)
- ✓ rata evenimentelor adverse de grade 3 sau 4, cauzate de medicamentul investigat, a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu docetaxel (6,8% vs. 55%)
- ✓ rata evenimentelor adverse grave cauzate de medicamentul investigat, a fost mai mică în grupul tratat cu nivolumab comparativ cu docetaxel (6,9% vs. 24%)
- ✓ cele mai frecvente evenimente adverse cauzate de nivolumab au fost: fatigabilitatea (16% vs. 33% cu docetaxel), inapetența (11% vs. 19% cu docetaxel) și astenia (10% vs. 14% cu docetaxel)
- ✓ cele mai frecvente evenimente adverse cauzate de docetaxel au fost: neutropenia (33%), fatigabilitatea (33% vs. 16% cu nivolumab), greața (23% vs. 9% cu nivolumab), anemia (22% vs. 2% cu nivolumab) și alopecia (22% vs. 0% cu nivolumab)
- ✓ reducerea frecvenței evenimentelor adverse în grupul tratat cu nivolumab, comparativ cu cel tratat cu docetaxel, s-a datorat în principal, dar nu în totalitate, unei mari diferențe între cele două grupuri de tratament, în privința incidenței evenimentelor hematologice, precum neutropenia și limfopenia.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Experții scoțieni au apreciat că riscurile importante asociate administrării nivolumabului sunt reprezentate de evenimentele adverse de interes special, inclusiv cele imunologice, raportate în cadrul studiilor clinice CheckMate 017 și CheckMate 063. Acestea au fost: erupții cutanate (12%), diareea și colita (9,3%), pneumopatie (5,2%), tulburări tiroidiene (4,4%), nefrita și disfuncție renală (3,2%), reacții de hipersensibilitate (1,6%) și anomalii ale funcției hepatice (1,2%).

Pentru pacienții tratați cu nivolumab, se recomandă monitorizarea continuă a evenimentelor adverse imunologice până la cel puțin 5 luni, după ultima doză administrată, întrucât aceste evenimente adverse pot apărea oricând în timpul sau după încheierea terapiei cu nivolumab.

Experții clinicieni consultați de Consorțiul Scoțian al Medicamentului, au considerat că nivolumabul este un tratament inovator, destinat recăderilor sau cazurilor refractare de cancer bronhopulmonar cu celule care nu sunt mici, de tip scuamos, local avansat sau metastatic, care a crescut semnificativ supraviețuirea și rata de răspuns terapeutic, prezentând un nivel de toxicitate redus, comparativ cu terapia cu docetaxel. Ei au apreciat că locul nivolumabului în terapia acestei afecțiuni este acela de a înlocui docetaxelul ca linia a doua terapeutică.

Luând în considerare datele de eficacitate și siguranță a nivolumabului, a opiniei reprezentanților pacienților și a clinicienilor (PACE) cu privire la beneficiile noii terapii, precum și avantajele pe care le prezintă schema de acces a pacienților, cu impact pozitiv asupra analizei economice, experții scoțieni **au recomandat rambursarea medicamentului nivolumab** pentru a fi administrat în indicația „cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, tipul scuamos, local avansat sau metastatic, după tratamentul anterior chimioterapic, la adulți ”.

### 2.3. IQWIG/GB-A

**Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală** a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DCI nivolumabum cu indicația „cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, tipul scuamos, local avansat sau metastatic, la adulți, după administrarea anterioară a chimioterapiei,, [4].

Raportul datat 12.11.2015, prezintă evaluarea beneficiului terapeutic adițional al nivolumabului raportat la cel mai potrivit comparator, stabilit de către experții din cadrul Comitetului Federal Comun.

Aceștia au identificat două situații:

- 1) comparatorul potrivit poate fi docetaxelul, pentru pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, tipul scuamos, local avansat sau metastatic, la adulți, după administrarea anterioară a chimioterapiei
- 2) comparatorul potrivit poate fi reprezentat de cea mai bună terapie suportivă, care ameliorează simptomele determinate de boala neoplazică și îmbunătățesc calitatea vieții pacienților și este destinat pentru situațiile în care nu se recomandă tratamentul cu docetaxel.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

S-a propus analizarea celor două situații pentru anumite categorii de pacienți:

- 1) pentru prima situație au fost considerați pacienții cu status de performanță ECOG 0, 1 și posibil 2
- 2) pentru a doua situație, au fost considerați pacienții cu status de performanță ECOG 4, 3 și posibil 2.

Pentru prima situație au fost luate în considerare rezultatele studiului clinic cu protocol CA209-017 (descrie la punctul 2.1.).

Experții germani au subliniat că în acest studiu, administrarea nivolumabului a respectat prevederile din RCP-ul Opdivo, însă administrarea docetaxelului nu a respectat prevederile din RCP-ul aprobat, care recomandă o singură reducere a dozei de medicament, la 60mg/m<sup>2</sup>. Protocolul studiului a permis reducerea docetaxelului de la 75 mg/m<sup>2</sup> la 55 mg/m<sup>2</sup> și respectiv la 37,5 mg/m<sup>2</sup>. Întrucât doar 9,3% dintre toate dozele de docetaxel administrate pacienților din studiu, au fost reduse, evaluatorii germani nu au putut stabili dacă nerespectarea indicațiilor de administrare din RCP determină obținerea unor rezultate eronate. Însă au apreciat că riscul erorii bias per studiu este mic.

Deși protocolul studiului a prevăzut efectuarea analizei finale a supraviețuirii globale după înregistrarea a 231 de decese și respectiv efectuarea unei analize intermediare după raportarea a 196 de decese, studiul s-a încheiat prematur, datorită rezultatelor analizei intermediare efectuată de către Comitetul de Monitorizare a Datelor (datele evaluate au fost cele din 15 decembrie 2014) care au relevat o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea globală, în favoarea nivolumabului.

#### Rezultatele studiului

- ✓ au evidențiat un avantaj semnificativ statistic pentru nivolumab, comparativ cu docetaxelul, în privința supraviețuirii globale.
- ✓ au arătat că pentru pacienții cu vârste sub 75 de ani, nivolumabul, comparativ cu docetaxelul, a prezentat un beneficiu terapeutic suplimentar, însă pentru cei cu vârste peste 75 de ani, nu s-a menținut acest beneficiu terapeutic
- ✓ au evidențiat un avantaj semnificativ statistic pentru nivolumab, comparativ cu docetaxelul, în privința incidenței evenimentelor adverse severe, CTCAE de grad 3-4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), dar și a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse
- ✓ au relevat un număr mai mare de evenimente adverse specifice în grupul tratat cu docetaxel, comparativ cu cele raportate în grupul cu nivolumab
- ✓ au arătat că nivolumabul, comparativ cu docetaxelul, a produs mai puține evenimente adverse specifice care nu au fost considerate severe (mialgia, neuropatia periferică, alopecia) și mai puține evenimente adverse specifice severe care au afectat sistemul sangvin și limfatic.

În raport se precizează că nu au fost disponibile date privind influențarea calității vieții pacienților și a simptomelor neoplazice, de către medicamentele administrate.



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Analiza evenimentelor adverse severe în funcție de timpul de supraviețuire, care a fost prezentată de companie, nu a fost validată de către evauatorii germani, datorită procentului mare de evenimente cauzate de progresia bolii.

Pentru a doua situație, nu au fost disponibile date care să permită evaluarea.

Concluziile rezultate în urma evaluării au fost:

- pentru pacienții cu vârste sub 75 de ani
- ✓ nivolumabul prezintă un beneficiu suplimentar major, comparativ cu docetaxelul, în privința supraviețuirii globale
- ✓ există un indiciu de beneficiu adițional major pentru nivolumab comparativ cu docetaxelul, în privința evenimentelor adverse severe și a întreruperii tratamentului datorită apariției evenimentelor adverse
- ✓ există un indiciu considerabil că administrarea nivolumabul, raportat la docetaxel, determină mai puține efecte adverse specifice, ca de exemplu: mialgia, neuropatia periferică și alopecia
- ✓ există un indiciu major că nivolumabul, față de docetaxel, determină mai puține efecte adverse severe (CTCAE de grad 3-4) la nivelul sistemului sanguin și limfatic
  
- pentru pacienții cu vârste peste 75 de ani
- ✓ nu există indiciu de beneficiu suplimentar în privința supraviețuirii globale pentru nivolumab, comparativ cu docetaxel, dar nici nu poate fi exclus un efect negativ al nivolumabului
- ✓ există un indiciu de beneficiu suplimentar major pentru nivolumab, raportat la docetaxel în privința evenimentelor adverse severe (CTCAE de grad 3-4), a întreruperilor tratamentului cauzate de evenimentele adverse și evenimentelor adverse de la nivelul sistemului sanguin și limfatic
- ✓ există un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil pentru nivolumab, raportat la docetaxel, în ceea ce privește evenimentele adverse de tipul mialgiei, neuropatiei periferice și alopeciei.

În raport se precizează că experții Comitetului Federal Comun vor decide existența unui beneficiu adițional pentru nivolumab, comparativ cu docetaxelul.

#### **GB-A**

Pe site-ul oficial al Comitetului Federal Comun nu a fost publicată rezoluția pentru medicamentul cu DCI nivolumabum cu indicația de administrare în cancerul bronho-pulmonar.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere, medicamentul cu DCI nivolumabum este rambursat în 10 țări ale Uniunii Europene pentru a fi administrat în indicația menționată la punctul 1.9: Austria, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Spania, Suedia.

Pentru 4 din cele 10 țări (Danemarca, Finlanda, Grecia, Spania) aplicantul a depus câte o declarație pe propria răspundere din partea deținătorului autorizației de punere pe piață privind rambursarea medicamentului.

Pentru Italia și Olanda, au fost depuse documente în limbile italiană și olandeză.

Pentru Austria, Italia, Luxemburg, Olanda și Suedia au fost menționate link-urile de rambursare.

Referitor la Germania, aplicantul a menționat în formularul de cerere că rambursarea a fost obținută odată cu autorizația de punere pe piață, conform codului german de legi sociale.

Prin urmare, vor fi luate în considerare cele 10 țări în care nivolumabul este compensat, cu recomandarea de depunere a declarațiilor pe propria răspundere din partea deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la rambursarea medicamentului în cele 6 țări care nu au fost incluse în declarația inițială depusă.

### 4. CLARIFICĂRI PRIVIND INDICAȚIA TERAPEUTICĂ A MEDICAMENTULUI NIVOLUMAB

În data de 24 septembrie 2015, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului a adoptat o opinie pozitivă, recomandând modificarea termenilor autorizației de punere pe piață a medicamentului cu denumirea comercială Opdivo, astfel încât să includă noua indicație terapeutică (prima indicație aprobată fiind melanomul malign): „tratamentul cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici, tipul scuamos, local avansat sau metastatic, la pacienți adulți, după administrarea anterioară a chimioterapiei,, [5].

Ca urmare a evaluării noilor date privind administrarea nivolumabului la pacienții adulți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, tipurile non-scuamoase, după administrarea anterioară a chimioterapiei, același Comitet, în data de 25 februarie 2016, a adoptat o opinie favorabilă pentru schimbarea indicației terapeutice ce viza cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici, astfel încât să fie incluși atât pacienții care prezintă tipul scuamos cât și cei care prezintă tipurile non-scuamoase. Astfel, indicația aprobată în prezent este: „tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior chimioterapic, la adulți,, [6].

Menționăm că rapoartele internaționale din Franța, Scoția și Germania au evaluat indicația neactualizată pentru nivolumab.



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 5. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL ÎN CANCERUL PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI

Conform prevederilor ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Oncologie în anul 2014, a doua linie de tratament pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul metastatic, este reprezentată de:

1. pemetrexed
2. docetaxel
3. erlotinib
4. crizotinib
5. gefitinib [7].

Pentru pacienții cu status de performanță 0-2, care au prezentat progresia clinică sau radiologică a bolii, după prima linie de chimioterapie, indiferent de administrarea unui regim chimioterapic de întreținere, este indicată a doua linie de chimioterapie. Administrarea asocierilor de medicamente chimioterapice, comparativ cu monoterapia, nu au dovedit nici un beneficiu în privința supraviețuirii globale.

Opțiunile terapeutice comparabile pentru linia a doua sunt reprezentate de pemetrexed și docetaxel. Pemetrexedul este indicat doar pentru tipurile non-scuamoase de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici.

Administrarea erlotinibului ca tratament de linia a doua și respectiv a treia, pentru toate subtipurile histologice de cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici a crescut supraviețuirea globală a pacienților, care nu au fost eligibili pentru continuarea chimioterapiei, inclusiv a pacienților care au prezentat un status de performanță de grad 3. Rezultatele unui studiu clinic randomizat, au arătat că erlotinibul este echivalent cu pemetrexedul sau docetaxelul, la pacienții refractari, la care nu s-a identificat statusul EGFR.

Într-un alt studiu clinic randomizat, care a inclus pacienți al căror status EGFR nu a fost identificat, gefitinibul s-a dovedit a nu fi inferior docetaxelului, prezentând un profil de siguranță mai bun și o ameliorare mai bună a calității vieții pacienților.

În plus, un studiu clinic de fază II a evidențiat rezultate comparabile între pemetrexed și erlotinib.

Rezultatele unui studiu clinic randomizat care a inclus 222 pacienți diagnosticați cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu EGFR tipul sălbatic, au arătat că a doua linie de tratament cu docetaxel este superioară erlotinibului în privința supraviețuirii globale și a supraviețuirii fără progresia bolii.

Un studiu recent de faza III, în care au fost incluși pacienți cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici care au prezentat EGFR de tip sălbatic, în care s-a administrat erlotinib versus docetaxel ca a doua sau a treia linie de tratament, a evidențiat că docetaxelul este superior erlotinibului în privința supraviețuirii fără progresia bolii, dar nu și a supraviețuirii globale.

În concluzie, erlotinibul reprezintă o opțiune terapeutică de linia a doua, pentru pacienții pretratați, la care nu s-a identificat statusul EGFR, sau care prezintă status mutațional EGFR de tip sălbatic.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

Pentru orice pacient cu tumori și status mutațional EGFR de tip sălbatic se recomandă un medicament EGFR TKI, ca a doua linie terapeutică, în cazul în care nu a fost administrat anterior.

În prezența unui rearajament ALK, se recomandă administrarea de crizotinib, ca a doua linie terapeutică, având în vedere rezultatele unui studiu amplu de fază III, care a evaluat comparativ crizotinibul cu docetaxel sau pemetrexed și care au evidențiat o rată de răspuns obiectiv semnificativă și o supraviețuire fără progresia bolii semnificativă pentru crizotinib.

Durata tratamentelor de linia a doua trebuie ajustată de la caz la caz. Se recomandă continuarea terapiei de linia a doua, atât timp cât boala este controlată, iar profilul de toxicitate este considerat acceptabil.

#### **Alte linii terapeutice**

După apariția progresiei bolii sub a doua linie chimioterapică, pacienții pot beneficia de noi terapii.

În acest sens, sunt disponibile doar pentru erlotinib, rezultatele unui studiu clinic de fază III. Erlotinibul este indicat pentru pacienții cu status mutațional EGFR de tip sălbatic și status de performanță de grad 0-3, care nu au primit terapie cu medicamente EGFR TKI și care nu sunt eligibili pentru continuarea chimioterapiei.

Se recomandă ca orice pacient cu tumori care exprimă mutații EGFR, să primească ca terapie de linia a III, sau de linia a IV, un medicament EGFR TKI.

#### **6. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI**

Solicitantul a propus mai mulți comparatori pentru nivolumab: docetaxel, docetaxel + cisplatin, pemetrexed+ cisplatin, bevacizumab, erlotinib și crizotinib.

Toți comparatorii propuși se regăsesc în HG 720/2008, actualizat la 23.10.2015, însă nici unul nu respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S 860/2014, modificat și completat prin O.M.S. 387/2015.

Considerăm că în prezent, nu există nici un medicament care să poată fi considerat comparator relevant pentru nivolumab în practica medicală din România, care să respecte prevederile legale.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1</b>	15	<b>45</b>
<b>1.2. NICE</b> – nu a publicat raportul de evaluare <b>SMC</b> –recomandă rambursarea	15	
<b>1.3 IQWIG</b> –există raport de evaluare publicat <b>GB-A</b> – nu este publicat raportul de evaluare	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI nivolumabum în statele membre ale UE –10 țări</b>	20	<b>20</b>
<b>3. Costurile terapiei</b> – nu există comparator pentru nivolumab	0	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>65 puncte</b>

## 8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, modificat și completat prin O.M.S.387/2015, medicamentul cu DCI Nivolumabum întrunește **punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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”.

## 9. RECOMANDĂRI

1. Recomandăm depunerea declarațiilor pe propria răspundere din partea deținătorului autorizației de punere pe piață privind rambursarea medicamentului nivolumab în cele 6 țări pentru care nu au fost depuse astfel de documente.

2. Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Nivolumabum în indicația: *„tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior chimioterapic, la adulți”*.

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă*, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf), accesat în septembrie 2016



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *OPDIVO1 10 mg/ml, Avis 3 février 2016*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14655\\_OPDIVO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14655.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14655_OPDIVO_PIC_INS_Avis3_CT14655.pdf), accesat în septembrie 2016
3. Scottish Medicines Consortium, Nivolumab 40mg/4ml and 100mg/10ml vials of concentrate for solution for infusion (Opdivo®) SMC No. (1144/16), [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab\\_Opdivo\\_FINAL\\_June\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nivolumab_Opdivo_FINAL_June_2016_for_website.pdf), accesat în septembrie 2016
4. IQWiG, *OPDIVO– Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, [https://www.iqwig.de/download/A15-32\\_Nivolumab-new-therapeutic-indication\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-32_Nivolumab-new-therapeutic-indication_Extract-of-dossier-assessment.pdf), accesat în septembrie 2016
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/606649/2015, 24 September 2015, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003985/WC500194111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500194111.pdf), accesat în septembrie 2016
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/148121/2016, 25 February 2016, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003985/WC500202375.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500202375.pdf), accesat în septembrie 2016
7. M. Reck et al., Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii27–iii39, 2014, [https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl\\_3/iii27.full.pdf](https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii27.full.pdf), accesat în septembrie 2016

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

