



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1

Data depunerii dosarului

24.07.2023

Numărul dosarului

23227

PUNCTAJ: 62



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pembrolizumabum
1.2. DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01FF02
1.4 Data eliberării APP: 21.07.2015
1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	25 mg/ml (100 mg/flacon)
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 957/23.10.2023

Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat
Concentrație	25 mg/ml (100 mg/flacon)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	12836,13
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	12836,13

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul neoplasmului.

Testarea PD-L1

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



Doze

Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Mod de administrare

KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durată de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus.

La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, KEYTRUDA trebuie administrat primul.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu melanom sau LHC.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Merck Sharp & Dohme România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 ”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”



Cancerul cervical (de col uterin) – caracteristici, epidemiologie, management și tratament

La nivel global, cancerul de col uterin este al patrulea cel mai frecvent cancer la femei, cu aproximativ 600.000 de cazuri noi estimate în 2020, reprezentând 6,5% din toate cancerurile feminine. Aproximativ 350.000 de decese au avut loc în 2020 din cauza cancerului de col uterin, 90% dintre ele în țări cu venituri mici și medii.

Cea mai importantă cauză a cancerului de col uterin este infecția persistentă cu papilomavirus (HPV). HPV este detectat în 99% dintre tumorile cervicale, în special în subtipurile oncogene, cum ar fi HPV 16 și 18.

Imunizarea împotriva HPV previne infecția cu tipurile de HPV împotriva cărora este conceput vaccinul și, prin urmare, se așteaptă să prevină cancerul HPV specific la femei (NCCN GL). Programele de screening pentru cancerul de col uterin au redus incidența și ratele de deces. Timp de mulți ani, testul Papanicolaou (Pap) a fost metoda standard pentru depistarea cancerului de col uterin. Mai recent, un test HPV a fost introdus ca instrument de screening, deoarece ADN-ul HPV este prezent în aproape toate cancerurile de col uterin și a demonstrat, în mai multe studii, o sensibilitate mai mare pentru neoplazia intraepitelială de col uterin de grad înalt (CIN2+) decât cea obținută prin citologie (ESMO GL). OMS recomandă screening-ul populației generale a femeilor cu vârsta cuprinsă între 30 și 49 de ani folosind detectarea ADN-ului HPV ca test de screening primar, la un interval regulat de screening, la fiecare 5 până la 10 ani. Acolo unde testarea ADN HPV nu este încă operațională, OMS sugerează un interval regulat de screening la fiecare 3 ani atunci când se utilizează inspecția vizuală cu acid acetic, sau citologie ca test de screening primar. Screening-ul ar trebui să fie cuplat cu tratamentul în timp util și eficient al leziunilor precanceroase.

Prin urmare, prevenirea primară a cancerului de col uterin este posibilă prin imunizare cu vaccinuri HPV, iar prevenirea secundară a câștigat un impuls odată cu apariția testării ADN HPV sensibile, pentru a îmbunătăți programele tradiționale de screening citologic Papanicolaou.

Alți cofactori importanți includ fumatul, unele infecții cu transmitere sexuală, un număr mai mare de nașteri, vârsta timpurie de apariție a coitului, numărul mare de parteneri sexuali, utilizarea pe termen lung a contraceptivelor orale și imunosupresia cronică.

Carcinoamele cu celule scuamoase (SCC) reprezintă 70%-80% din cancerurile de col uterin și adenocarcinoamele 20%-25% (ESMO GL). Pacientele cu adenocarcinom și carcinom cu celule scuamoase sunt supuse aceluiași tratament standard, chiar dacă aceste subtipuri histologice diferă substanțial în ceea ce privește HPV și starea mutației (HPV16 pentru SCC, HPV18 pentru adenocarcinom), infiltratul imun, răspunsul la terapie și rezultatul pacientei. Mai multe studii retrospective au arătat că pacientele cu adenocarcinom au un risc mai mare de a dezvolta metastaze, ceea ce duce la un prognostic mai slab.

Aproximativ 5-11% din toate cancerurile de col uterin sunt raportate ca fiind HPV-negative, ceea ce poate fi atribuit rezultatelor cu adevărat negative și fals negative. Cancerurile cervicale cu adevărat HPV negative sunt aproape toate adenocarcinoamele cervicale cu etiologie neclară.



Datorită procedurilor actuale de screening utilizate în țările occidentale pentru depistarea precoce a CIN (neoplazie intraepitelială cervicală) și a cancerului de col uterin, aproape jumătate dintre pacientele adulte cu cancer de col uterin nou diagnosticate au cancer localizat în stadiul I, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de peste 90%. Ratele de supraviețuire la cinci ani scad odată cu stadiul diagnosticului, ajungând până la 15-17% pentru boala metastatică.

Vârsta medie la diagnosticarea cancerului de col uterin este de 50 de ani (statistici CDC).

Epidemiologie

Ratele de apariție ale cancerului cervical în UE și SUA sunt mult mai mici, ocupând locul 20 (1%) dintre toate cazurile noi de cancer. În Europa, incidența (rata standardizată de vârstă la 100.000) variază de la 7 în Europa de Vest la 14,5 în Europa de Est, cu aproximativ 61.000 de cazuri noi în 2018. Mortalitatea (la 100.000) variază de la 2,1 (Nord) la 2666 (Centru/Est), cu aproximativ 26.000 de decese în 2018.

Management și tratament

Opțiunile de tratament pentru cancerul de col uterin la adulți includ intervenția chirurgicală (conizare și histerectomie), radiatii și chimioterapie în monoterapie sau în combinație, în funcție de stadiul bolii (NCCN).

Chimioterapia este adesea recomandată pacientelor cu metastaze extrapelvine sau cu boală recurentă care nu sunt candidate pentru RT (radioterapie) sau chirurgie exenterativă. Pacientele care dezvoltă metastaze la distanță, fie la prezentarea inițială, fie la recidivă, prezintă boală rar vindecabilă, iar tratamentul sistemic este prevăzut pentru ameliorare, având ca scop ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții, și este indicat dacă pacienta are o stare de performanță (PS) ≤ 2 și nu are contraindicații formale (NCCN, ESMO).

Terapiile duble pe bază de cisplatină cu topotecan sau paclitaxel au demonstrat superioritate față de monoterapia cu cisplatină în ceea ce privește rata de răspuns și PFS, în special la pacientele expuse anterior la CRT în care cisplatinul a fost utilizat ca radiosensibilizant. Un studiu randomizat de fază III (GOG-204) care compară patru terapii duble diferite pe bază de cisplatină cu paclitaxel, topotecan, gemcitabină sau vinorelbină, nu a putut demonstra superioritatea niciunui regim. Cu toate acestea, paclitaxel-cisplatin a prezentat cea mai mare rată de răspuns (29%), PFS mediană (5,8 luni) și OS mediană (12,8 luni) și a fost considerat regimul preferat pe baza echilibrului dintre eficacitate și profilul de toxicitate (ESMO GL). Studiul GOG-240 a explorat adăugarea bevacizumab la chimioterapie într-un studiu randomizat de fază III cu un design factorial 2x2, în care OS a fost obiectivul principal. Pacientele cu stadiu primar IVB sau recurent/persistent, PS 0 sau 1 și boală măsurabilă au fost randomizate la paclitaxel-cisplatină sau paclitaxel-topotecan, ambele cu sau fără bevacizumab în asociere. OS mediană a fost prelungită semnificativ prin adăugarea de bevacizumab (16,8 față de 13,3 luni; HR 0,765; IC 95%: 0,62-0,95; $p=0,0068$) și terapia dublă non-platină nu a avut rezultat superior față de cisplatină-paclitaxel, chiar și în cazul populației tratate anterior cu cisplatină. Pacientele tratate cu bevacizumab au avut un risc mai mare de hipertensiune arterială de gradul 2 (25% față de 1,8%), evenimente tromboembolice venoase de gradul 3 (8,2% față de 1,8%) și fistulă de gradul 2 (8,6% față de 1%).



O revizuire sistemică și o meta-analiză din 2017 au constatat o tendință spre îmbunătățirea OS prin adăugarea de bevacizumab la chimioterapie. Paclitaxelul și cisplatina combinate cu bevacizumab sunt considerate regimul preferat de primă linie în cancerul de col uterin metastatic sau recurent, pe baza echilibrului dintre eficacitate și profilul de toxicitate (ESMO, NCCN). Pe baza rezultatelor studiului GOG-240, bevacizumab a fost aprobat în UE în 2015 cu următoarea indicație: „*Bevacizumab, în asociere cu paclitaxel și cisplatină sau, alternativ, paclitaxel și topotecan la pacienții care nu pot primi tratament cu platină, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom persistent, recurent sau metastatic al colului uterin*”.

Combinăția paclitaxel și carboplatină ar putea fi considerată o alternativă pentru pacientele care nu sunt candidate pentru cisplatină, în special la pacientele care au primit deja cisplatină pe baza rezultatelor unui studiu clinic randomizat japonez (JCOG0505) (ESMO GL, NCCN). **Pe baza constatărilor colective ale GOG-240 și JCOG0505, ghidurile NCCN au adăugat combinația carboplatină/paclitaxel/bevacizumab ca opțiune alternativă de tratament.** Aproximativ 59% din pacientele din SUA primesc un regim clinic cu 1 L bevacizumab. Studiul CECILIA cu un singur braț a evaluat bevacizumab în combinație cu carboplatină-paclitaxel pentru cancerul de col uterin avansat. Studiul a concluzionat că bevacizumab poate fi combinat cu carboplatin-paclitaxel la această populație, iar incidența fistulei/perforației gastrointestinale a fost în concordanță cu GOG-0240; rezultatele privind eficacitatea au fost încurajatoare, în limitele studiului cu un singur braț.

Conform ghidurilor ESMO, la pacientele care progresează după terapia de primă linie, au fost evaluați diferiți agenți citostatici, inclusiv vinorelbina, topotecan, gemcitabină sau paclitaxel legat de nanoparticule de albumină. Cu toate acestea, ratele de răspuns sunt scăzute, iar durata răspunsurilor este scurtă. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare cu privire la cel mai eficient tratament de linia a doua (ESMO GL).

KEYTRUDA a primit aprobarea accelerată a FDA pentru linia a doua și ulterioară de tratament pentru cancerul de col uterin recurent sau metastatic, care a progresat în timpul sau după chimioterapie, la participanții care sunt PD-L1 pozitivi (CPS ≥ 1) pe baza ORR de 14,3%, cu 91% din răspunsuri durabile, timp de cel puțin 6 luni pe baza rezultatelor KEYNOTE-158.

Până în prezent, un RCT (EMPOWER-Cervical 1) finalizat recent cu un alt agent anti-PD1, cemiplimab, (neaprobat încă în nicio țară) a arătat o îmbunătățire semnificativă a OS în comparație cu chimioterapia, în cancerul de col uterin recurent sau metastatic după progresia după 1L de chimioterapie pe bază de platină. OS mediană pentru cemiplimab a fost de 12,0 luni față de 8,5 luni pentru chimioterapie în monoterapie (HR 0,69). În acest studiu, pacientele tratate cu cemiplimab, care au avut expresie pozitivă a PD-L1 pe celulele tumorale, au beneficiat cel mai mult (OS mediană, 13,9 luni) în comparație cu cele cu expresie negativă a PD-L1 (7,7 luni) și cele tratate cu chimioterapie (0,70 în PD-L1 pozitiv, 0,98 în PD-L1 negativ; PFS HR 0,75 vs 1 și ORR 18,3% vs 11,4% în tumorile PD-L1 pozitiv vs respectiv, negativ).

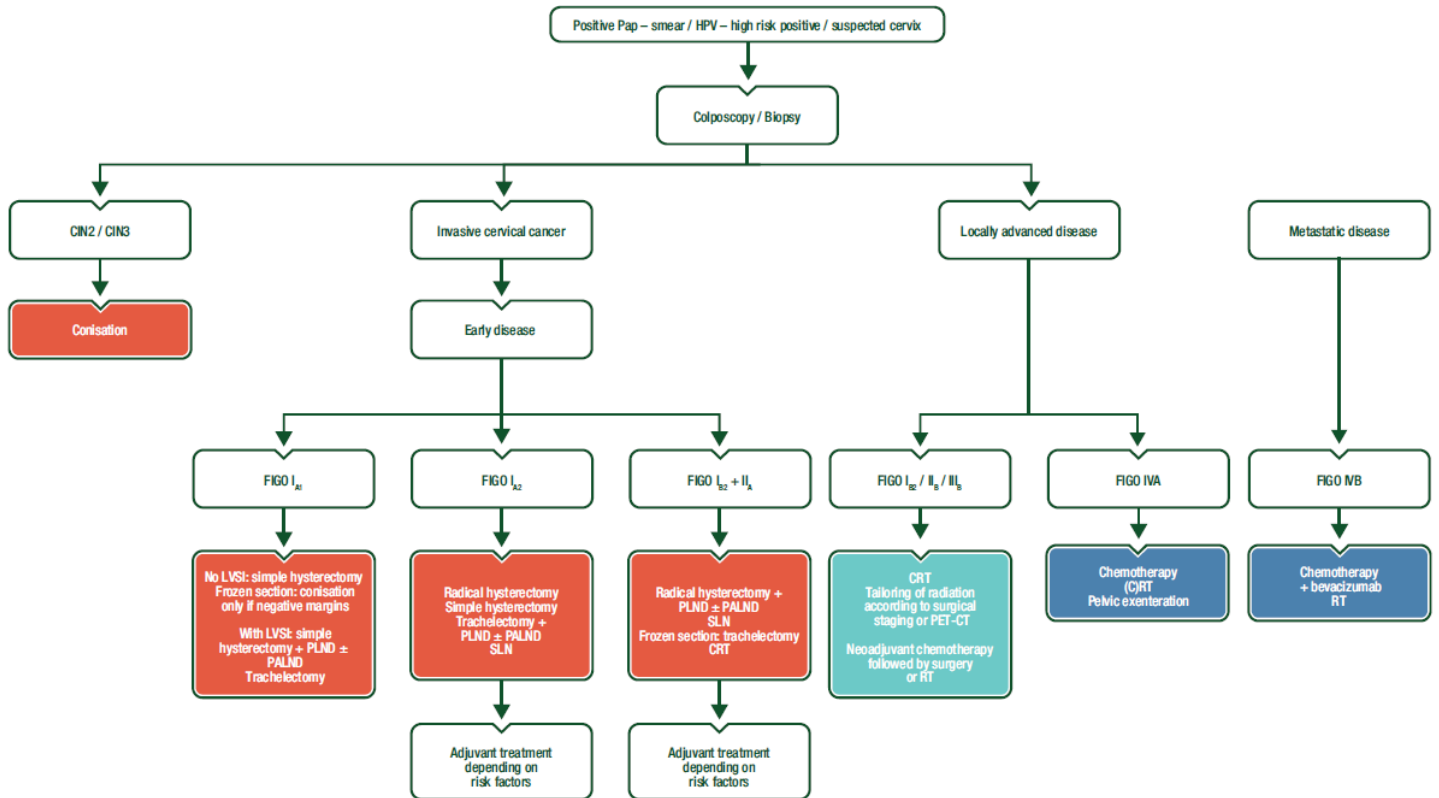


Figura 1. Algoritm de tratament al cancerului cervical

CIN, neoplazie intraepitelială cervicală; CRT, chimioradioterapie; FIGO, Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique; HPV, papilomavirus uman; LVSI, invazia spațiului limfovacular; PALND, disecția ganglionilor limfatici para-aortici; Pap, Papanicolaou; PET-CT, tomografie cu emisie de pozitroni/tomografie computerizată; PLND, disecția ganglionilor pelvini; RT, radioterapie; SLN, ganglion santinelă

SYSTEMIC THERAPY FOR CERVICAL CANCER^a

Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma, or Adenosquamous Carcinoma		
Chemoradiation ^b	Recurrent or Metastatic Disease	
	First-line Therapy ^{b,d}	Second-line or Subsequent Therapy ^f
<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin if patient is cisplatin intolerant <p>Other Recommended Regimens^c (if cisplatin and carboplatin are unavailable)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine/mitomycin¹ • Gemcitabine² • Paclitaxel^{3,4} 	<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-positive tumors ▶ Pembrolizumab + cisplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{e,f,g,h,5} ▶ Pembrolizumab + carboplatin/paclitaxel ± bevacizumab (category 1)^{e,f,g,h,5} • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^{e,h,6} (category 1) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{e,h} <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/paclitaxel (category 1)^{7,8} • Carboplatin/paclitaxel^{9,10} (category 1 for patients who have received prior platinum therapy) • Topotecan/paclitaxel/bevacizumab^{e,h,6,11} (category 1) • Topotecan/paclitaxel¹¹ • Cisplatin/topotecan¹¹ • Cisplatin⁸ • Carboplatin^{12,13} 	<p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab for TMB-H tumors^{f,j} or PD-L1-positive^g or MSI-H/dMMR tumors^{f,14} • Tisotumab vedotin-tftv¹⁵ • Cemiplimab^{f,16} <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab⁶ • Paclitaxel^{13,17} • Albumin-bound paclitaxel • Docetaxel • Fluorouracil • Gemcitabine • Pemetrexed • Topotecan • Vinorelbine • Irinotecan <p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • PD-L1-positive tumors ▶ Nivolumab^{f,g,18} • HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki¹⁹ • RET gene fusion-positive tumors ▶ Selpercatinib • NTRK gene fusion-positive tumors ▶ Larotrectinib ▶ Entrectinib

Figura 2. Gidurile NCCN 2023 de tratament sistemic al cancerului cervical

Eficacitate și siguranță clinică – studiul clinic KEYNOTE 826: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienții cu cancer cervical persistent, recurent sau metastatic

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină, cu sau fără bevacizumab, a fost investigată în KEYNOTE-826, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 617 **pacienți cu cancer cervical persistent, recurent sau metastatic de primă linie, care nu au fost tratați cu chimioterapie**, cu excepția cazului în care a fost utilizată concomitent ca agent radio-sensibilizant. Pacienții au fost incluși indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1. Pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani de la tratament sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul metastatic la diagnosticul inițial, decizia investigatorului de a utiliza bevacizumab și statusul PD-L1 (CPS < 1 comparativ cu CPS 1 până la < 10 comparativ cu CPS ≥ 10). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre cele două grupuri de tratament:

- Grupul 1 de tratament: Pembrolizumab 200 mg împreună cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab
- Grupul 2 de tratament: Placebo împreună cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab

Înainte de randomizare, investigatorul a selectat una dintre următoarele patru scheme de tratament:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatină 50 mg/m²
2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatină 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatină ASC 5 mg/ml și minut
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatină ASC 5 mg/ml și minut + bevacizumab 15 mg/kg

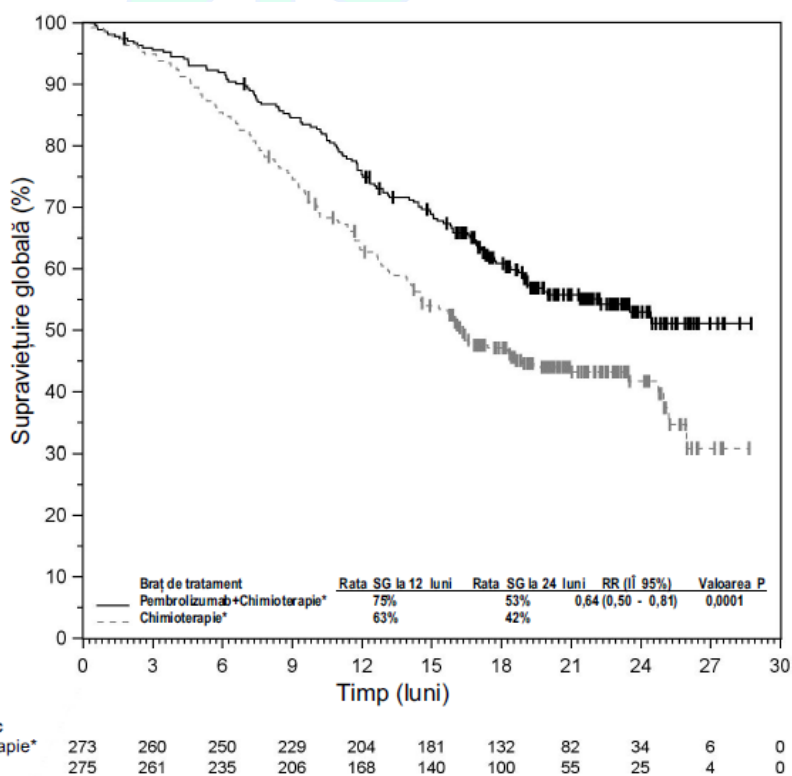
Toate medicamentele de studiu au fost administrate sub forma unei perfuzii intravenoase. Toate tratamentele de studiu au fost administrate în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament de 3 săptămâni.

Cisplatina a putut fi administrată în Ziua 2 a fiecărui ciclu de tratament de 3 săptămâni. Opțiunea de a utiliza bevacizumab a fost conform alegerii investigatorului înainte de randomizare. Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii definite pe baza RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile **sau o perioadă de maxim 24 luni**. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab a fost permisă după confirmarea progresiei bolii definite pe baza RECIST. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată în săptămâna 9 și apoi la interval de 9 săptămâni pe parcursul primului an, iar ulterior la interval de 12 săptămâni.

Dintre cei 617 pacienți incluși, 548 pacienți (89%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1, utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Dintre acești 548 pacienți înrolați, cu tumori care au exprimat PD-L1, 273 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, iar 275 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab. Caracteristicile inițiale ale acestor 548 pacienți au fost: vârsta mediană 51 ani (interval: 22 până la 82), 16% cu vârsta de 65 ani sau peste; 59% de rasă caucaziană, 18% asiatici și 1% de rasă neagră; 37%

hispanici sau latini: **56% și 43% cu un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1**; la 63% s-a administrat bevacizumab ca tratament de studiu; 21% cu histologie de adenocarcinom și 5% cu histologie de tip adenoscuamos; pentru pacienții cu afecțiune persistentă sau recurentă, cu sau fără metastaze la distanță, 39% au fost tratați anterior numai cu chimioradioterapie și 17% au fost tratați anterior cu chimioradioterapie împreună cu efectuarea intervenției chirurgicale.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST v1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST v1.1. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG și SFP pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, comparativ cu cei randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, la o analiză intermediară pre-specificată în cadrul populației generale. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 17,2 luni (interval: 0,3 până la 29,4 luni). Tabelul 1 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității din analiza intermediară pre-specificată, pentru pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 în KEYNOTE-826. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP sunt ilustrate în Figurile 3 și 4.



* Chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină), cu sau fără bevacizumab

Figura 3: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-826, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)

Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-826, pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni împreună cu Chimioterapie*, cu sau fără bevacizumab n=273	Placebo împreună cu Chimioterapie*, cu sau fără bevacizumab n=275
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	118 (43%)	154 (56%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	NR (19,8 - NR)	16,3 (14,5 - 19,4)
Risc relativ† (ÎI 95%)	0,64 (0,50 - 0,81)	
Valoarea p‡	0,0001	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	157 (58%)	198 (72%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10,4 (9,7 - 12,3)	8,2 (6,3 - 8,5)
Risc relativ† (ÎI 95%)	0,62 (0,50 - 0,77)	
Valoarea p§	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO¶ % (ÎI 95%)	68% (62 - 74)	50% (44 - 56)
Răspuns complet	23%	13%
Răspuns parțial	45%	37%
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	18,0 (1,3+ - 24,2+)	10,4 (1,5+ - 22,0+)
% cu durată ≥ 12 luni#	56	46

* Chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină)

† Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

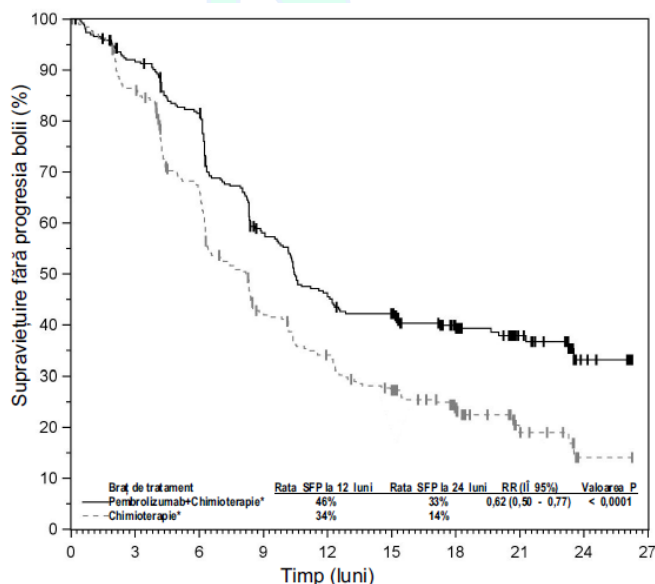
‡ Pe baza testului log-rank stratificat (comparativ cu o limită alfa de 0,00549)

§ Pe baza testului log-rank stratificat (comparativ cu o limită alfa de 0,00144)

¶ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Pe baza estimării Kaplan-Meier

NR = Nu a fost atinsă



Număr de subiecți cu risc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab+Chimioterapie*	273	238	208	143	112	101	66	34	10	0
Chimioterapie*	275	229	170	103	81	63	38	13	1	0

* Chimioterapie (paclitaxel și cisplatină sau paclitaxel și carboplatină), cu sau fără bevacizumab

Figura 4: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-826, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia pentru Transparență prin avizul adoptat la data de 14 septembrie 2022 acordă un beneficiu **important** pentru terapia cu KEYTRUDA (pembrolizumab) în asociere cu chimioterapie cu sau fără bevacizumab, în tratamentul pacienților adulți cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Comisia pentru Transparență consideră că KEYTRUDA (pembrolizumab) asigură o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în strategia de management pentru pacienții adulți cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Locul în strategia terapeutică: KEYTRUDA (pembrolizumab) în combinație cu chimioterapie cu sau fără bevacizumab, reprezintă un **tratament de primă linie** pentru cancerul de col uterin persistent, recurent sau metastatic, în care tumorile exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 3 mai 2023 face următoarele recomandări: Pembrolizumab plus chimioterapie cu sau fără bevacizumab este recomandat pentru utilizare în cadrul Cancer Drugs Fund ca opțiune pentru tratamentul cancerului de col uterin persistent, recurent sau metastatic la pacienții adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS) de cel puțin 1, numai dacă:

- pembrolizumab este oprit după 2 ani de tratament neîntrerupt, sau mai devreme dacă boala progresează și
- sunt respectate condițiile din acordul de acces gestionat pentru pembrolizumab.

Comitetul face aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Îngrijirea standard pentru cancerul de col uterin persistent, recurent sau metastatic include chimioterapie cu sau fără bevacizumab.
- Dovezile studiului clinic KEYNOTE-826 arată că, în cazul pacienților tratați cu pembrolizumab plus chimioterapie cu sau fără bevacizumab, durata de timp până la progresia bolii este mai mare decât în cazul pacienților care beneficiază de îngrijire standard. De asemenea, dovezile din acest studiu sugerează că durata de supraviețuire a acestor pacienți este mai mare. Însă, este încă neclar care este durata de timp până la progresia bolii și care este durata de supraviețuire a acestor pacienți, deoarece studiul este în desfășurare. În acest studiu clinic, pacienții au fost tratați cu pembrolizumab pe o durată de timp de până la 2 ani.
- Din cauza incertitudinii privind dovezile din studiile clinice, estimările cost-eficacitate sunt, de asemenea, incerte. Pembrolizumab plus chimioterapie cu sau fără bevacizumab îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerat un

tratament care prelungește viața la sfârșitul vieții pacientelor, respectiv îndeplinește **criteriile NICE end of life**: tratamentul este indicat pacienților cu o speranță de viață scurtă, mai mică de 24 de luni (11). Dar, chiar și ținând cont de acest lucru, unele dintre estimările probabile de rentabilitate sunt peste ceea ce NICE consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, pembrolizumab plus chimioterapie cu sau fără bevacizumab nu poate fi recomandat pentru a fi utilizat ca tratament de rutină în cadrul NHS.

- Colectarea și analizarea datelor din studiul clinic în curs de desfășurare prin Cancer Drugs Fund poate reduce incertitudinea dovezilor. Deci, **pembrolizumab plus chimioterapie cu sau fără bevacizumab este recomandat pentru a fi utilizat ca tratament prin Cancer Drugs Fund.**

SMC

Conform avizului SMC nr. 2501/13.01.2023, pembrolizumab este acceptat pentru a fi utilizat **cu restricții** în cadrul NHS Scotland pentru indicația: în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului de col uterin persistent, recurent sau metastatic la adulți ale căror tumori exprimă ligandul de moarte programată 1 (PD-L1) cu un scor pozitiv combinat (CPS) ≥ 1 .

Restricție SMC: Tratamentul cu pembrolizumab este supus unei reguli de oprire a tratamentului clinic după o perioadă de doi ani.

Într-un studiu de fază III, asocierea pembrolizumab la chimioterapie cu sau fără bevacizumab a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii globale la pacientele cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic cu PD-L1, CPS ≥ 1 .

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

Comitetul a luat în considerare beneficiile pembrolizumabului în contextul modificărilor de decizie SMC care pot fi aplicați atunci când este vorba despre procente mari cost-eficacitate și SMC și-a exprimat acordul de a accepta o incertitudine mai mare în contextul economic, deoarece pembrolizumab îndeplinește criteriile SMC de **medicament echivalent orfan și end of life**: medicament care tratează o afecțiune într-un stadiu care, de obicei, duce la deces într-o perioadă de timp de 3 ani (11).

După ce a luat în considerare toate dovezile disponibile și rezultatele din procesul PACE, Comitetul a acceptat pembrolizumab pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland.

IQWIG/G-BA

Concluziile Addendum-ului A22-70 la raportul de evaluare IQWIG A22-135/13.01.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al pembrolizumab + chimioterapie \pm bevacizumab, comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 2 de mai jos.

Tabel nr. 2. Pembrolizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Pacienți adulți cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic^b cu tumori care exprimă PD-L1 (CPS ≥ 1); primă linie^e</i>	<i>Terapie conform recomandărilor medicale^c</i>	- Pacienți pentru care cisplatină sau carboplatină + paclitaxel ± bevacizumab reprezintă o terapie adecvată conform recomandărilor medicale: indicație de beneficiu adițional semnificativ^d - Pacienți pentru care cisplatină sau carboplatină + paclitaxel ± bevacizumab nu este un tratament adecvat conform recomandărilor medicale: beneficiul adițional nu este dovedit
<i>Pacienți adulți cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic^b cu tumori care exprimă PD-L1 (CPS ≥ 1); după chimioterapie de primă linie și pentru care terapia antineoplazică suplimentară este o opțiune</i>	<i>Terapie conform recomandărilor medicale^f</i>	Beneficiul adițional nu este dovedit

a. Este prezentată terapia de comparație adecvată specificată de G-BA
b. G-BA presupune că, în indicația de față, intervenția chirurgicală și/sau radio(chimio)terapia cu scop curativ nu mai este o opțiune la momentul deciziei de tratament și că tratamentul este paliativ. Prin urmare, opțiunile de tratament non-medicamentos, chirurgie și radio(chimio)terapie nu pot fi considerate ca terapie comparativă adecvată. Utilizarea rezecției și/sau a radioterapiei ca opțiune de terapie paliativă, specifică pacientului pentru controlul simptomelor, în funcție de localizarea și simptomele metastazelor, rămâne neschimbată.
c. Substanțele active cisplatină, carboplatină, paclitaxel și bevacizumab sunt recomandate în ghiduri. Substanța activă paclitaxel nu este aprobată pentru această indicație. Există o discrepanță între medicamentele aprobate pentru indicație și cele utilizate în îngrijire sau recomandate în ghiduri. Ca parte a terapiei conform recomandărilor medicale, următoarele opțiuni de tratament sunt considerate comparatori adecvați: Cisplatină în asociere cu paclitaxel ± bevacizumab; Carboplatină în asociere cu paclitaxel ± bevacizumab (numai pentru pacienții tratați anterior cu cisplatină sau pentru pacienții pentru care cisplatină nu este adecvată); Cisplatină în asociere cu topotecan; Carboplatină în asociere cu topotecan (numai pentru pacienții tratați anterior cu cisplatină sau pentru pacienții pentru care cisplatină nu este adecvată); Paclitaxel în asociere cu topotecan ± bevacizumab (numai pentru pacienții pentru care chimioterapia pe bază de platină nu este adecvată)
d. Doar pacienții cu ECOG PS de 0 sau 1 au fost incluși în studiul KEYNOTE 826. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu ECOG PS ≥ 2.
e. Fără chimioterapie sistemică anterioară, cu excepția cazului în care este utilizat ca sensibilizant în radioterapie
f. În ghiduri sunt menționate diverse opțiuni de tratament pentru populația actuală de pacienți. Unele dintre substanțele active recomandate în ghiduri nu sunt aprobate pentru prezenta indicație: nab-paclitaxel, vinorelbină, pemetrexed, irinotecan și pembrolizumab. Aprobarea substanțelor active ifosfamidă și topotecan în prezenta indicație este pentru asocierea cu cisplatină. Există o discrepanță între medicamentele aprobate pentru indicație și cele recomandate în ghiduri sau utilizate în îngrijire. Ca parte a terapiei conform recomandărilor medicale, următoarele monoterapii sunt considerate comparatori adecvați: nab-paclitaxel; vinorelbină; ifosfamidă; topotecan; pemetrexed; irinotecan; pembrolizumab (pentru pacienții cu cancer de col uterin metastatic PD-L1 pozitiv)

Decizia G-BA publicată la data de 14.03.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu pembrolizumab + chimioterapie ± bevacizumab în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația: Keytruda, în combinație cu chimioterapie cu sau fără bevacizumab, este indicat pentru tratamentul cancerului de col uterin persistent, recurent sau metastatic cu tumori care exprimă PD-L1 (CPS ≥ 1) la adulți, este după cum urmează:

a) Pacienți adulți cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS \geq

1; **Primă linie**

Terapie comparativă adecvată: terapie conform recomandărilor medicale

a1) Amplasarea și probabilitatea beneficiului adițional al **pembrolizumab în asociere cu cisplatină și paclitaxel cu sau fără bevacizumab, sau în asociere cu carboplatină și paclitaxel cu sau fără bevacizumab** comparativ cu terapia de comparație adecvată: **dovada unui beneficiu suplimentar considerabil.**

a2) Amplasarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al **pembrolizumab în asociere cu chimioterapiei**, altele decât cisplatină și paclitaxel, cu sau fără bevacizumab sau carboplatin și paclitaxel cu sau fără bevacizumab, comparativ cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

b) Pacienți adulți cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS \geq 1; **după chimioterapie de primă linie** și pentru care terapia antineoplazică suplimentară este o opțiune

Terapie comparativă adecvată: terapie conform recomandărilor medicale

Amplasarea și probabilitatea beneficiului adițional al pembrolizumab în asociere cu chimioterapie cu sau fără bevacizumab în comparație cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

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

Merck Sharpe & Dohme România a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **13 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie (în total 14 state)**, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, **Scotia**, Suedia, și Italia.

Facem precizarea că Scoția reprezintă un stat al Marii Britanii.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform ordinului de protocoale OMS/CNAS nr.564/499/2021, terapia rambursată în *Listă* pentru tratamentul carcinomului de col uterin persistent, recurent sau metastazat care corespunde definiției comparatorului, prezentată mai jos, este reprezentată de medicamentul cu DCI BEVACIZUMABUM, în baza următorului protocol terapeutic:



„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

F. Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

I. Indicații

- Carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat

II. Criterii de includere

a. Bevacizumab administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu carcinom de col uterin persistent, recurent sau metastazat.

b. Paciente cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)

c. Status de performanță ECOG 0 - 2

d. Diagnostic de neoplasm de col uterin persistent, recurent sau metastazat

e. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

III. Criterii de excludere:

a. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

b. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab

c. Sarcină/alăptare

d. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă

e. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

f. Hipertensiune arterială necontrolată (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

g. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

h. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant)

i. Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

IV. Posologie

a. Bevacizumab este administrat în asociere cu paclitaxel și cisplatină:

b. Doza recomandată de bevacizumab este de **15 mg/kgc**, administrată o dată la interval de 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă.

c. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii/toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua

- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia întâi

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- decesul pacientului

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața

- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)

- ulcer gastric/duodenal hemoragic

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4).

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră

- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescripitori: medici cu specialitatea oncologie medicală”.



Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurarea, 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

Conform Metodologiei de evaluare, Art.23:

„Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, **costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării**. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, **costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schema terapeutică**. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”.

EPAR KEYTRUDA precizează administrarea următoarelor tratamente în cadrul studiului KEYNOTE 826:

Tratamente administrate Q3W (în ziua 1 a fiecărui ciclu):

Pembrolizumab 200 mg IV sau placebo IV

Paclitaxel 175 mg/m² IV

Cisplatin 50 mg/m² sau Carboplatin AUC 5 IV

± Bevacizumab 15 mg/kg IV.

„**Notă: Participanții la studiu pot primi până la 6 cicluri de paclitaxel-platinum (cisplatin sau carboplatin). Participanții care prezintă beneficiu clinic și care tolerează chimioterapia în asociere pot continua administrarea acesteia mai mult de 6 cicluri, conform avizului Sponsorului. Participanții pot primi un număr maxim de 35 de administrări pembrolizumab/placebo (aproximativ 2 ani). Bevacizumab poate fi continuat până la progresia bolii sau reacții adverse inacceptabile, conform RCP și practicii clinice locale”.**

Tabel nr. 3 Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	Cost anual terapie (lei)
Pembrolizumabum (Pem)	KEYTRUDA 25 mg/ml conc. pt.sol. perf. (100 mg/fl)	Cutie x 1fl x 4ml	12836,13	436.428,42
Paclitaxelum (Pac)	Paclitaxel Accord 6 mg/ml conc.pt.sol.perf.(30 mg/fl)	Cutie x 1fl x 5 ml	75,96	6416,48
Paclitaxelum (Pac)	Paclitaxel Accord 6 mg/ml conc.pt.sol.perf.(300 mg/fl)	Cutie x 1fl x 50 ml	301,48	
Cisplatinum (Cis)	Cisplatină Accord 1 mg/ml conc.pt.sol.perf.(100 mg/fl)	Cutie x 1fl x 100 ml	90,75	1542,75
Carboplatinum (Car)	Carboplatin Kabi 10 mg/ml conc.pt.sol.perf.(150 mg/fl)	Cutie x 1fl x 15 ml	102,39	6962,52
Bevacizumabum (Bev)	Mvasi 25 mg/ml conc.pt.sol.perf.(400 mg/fl)	Cutie x 1fl x 16ml	2853,47	145.526,97

Conform RCP KEYTRUDA și studiului KEYNOTE-826: Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este de 200 mg la interval de 3 săptămâni.

Cost anual Keytruda: 17 administrări x 200 mg, respectiv 34 fl x 12836,13 lei = 436.428,42 lei.

Conform RCP MVASI și studiului KEYNOTE-826: Doza recomandată de MVASI este de 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la interval de 3 săptămâni.

World Data info estimează în cazul României, pentru femei, o înălțime aproximativă de 1,64 m și o greutate de 72,2kg (IMB = 26,8) (13).

Cost anual MVASI: 3 fl x 17 administrări x 2853,47 lei = 145.526,97 lei.

Cost anual Paclitaxel Accord: Pt. un adult cu o $Sc_m = 1,795 \text{ m}^2$: [1 fl (300 mg) x 301,48 lei + 1 fl (30 mg) x 75,96 lei] x 17 administrări = 6416,48 lei [Sc_m – suprafață corporală medie (13)].

Cost anual Cisplatină Accord: Pt. un adult cu o $Sc_m = 1,795 \text{ m}^2$: 1 fl x 90,75 lei x 17 administrări = 1542,75 lei.

Cost anual Carboplatin Kabi: Pt. un adult cu o $Sc_m = 1,795 \text{ m}^2$ și AUC 5: doza recomandată este de 300 mg/m², respectiv: 4 fl x 102,39 lei x 17 administrări = 6962,52 lei.

Tabel nr. 4 Costurile terapiei față de comparator

Schemă tratament	Cost terapie anual (lei)	Costuri față de comparator (%)
Pem + Pac + Cis + Bev	589.914,62	+ 284,34
Pem + Pac + Cis	444.387,65	+ 189,53
Bev + Pac + Cis: comparator	153.486,20	-

Nu s-a luat în considerare comparatorul Bev + Pac + Car, deoarece Bevacizumab nu este autorizat și implicit, nici rambursat în Listă, în asociere cu Paclitaxel și Carboplatin pentru tratamentul cancerului de col uterin persistent,

recurent sau metastazat, conform protocolului terapeutic prezentat anterior (menționăm că atât Paclitaxel, cât și Carboplatin nu au această indicație autorizată conform RCP).

În concluzie, KEYTRUDA generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, respectiv un **impact bugetar pozitiv**.

Precizare DETM

Facem precizarea că, în cadrul studiului clinic KEYNOTE 826, eficacitatea și siguranța tratamentului cu KEYTRUDA a fost investigată la populația de pacienți cu cancer cervical persistent, recurent sau metastatic, care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie, respectiv ca **terapie de primă linie** (a fost permisă doar chimioterapia anterioară utilizată ca agent de radiosensibilizare și finalizată cu cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizare) (2).

De asemenea, decizia emisă de HAS a luat în considerare KEYTRUDA ca **terapie de linia 1** la această populație de pacienți.

În aceeași ordine de idei, decizia finală emisă de G-BA, ca urmare a raportului de evaluare realizat de IQWiG, a luat în considerare un beneficiu adițional considerabil al **terapii cu pembrolizumab în asociere cu cisplatină/carboplatină și paclitaxel cu sau fără bevacizumab, doar ca terapie de primă linie**.

Ca urmare, punctajul pentru KEYTRUDA va fi acordat pentru subpopulația de pacienți tratați cu **pembrolizumab în asociere cu cisplatină/carboplatină și paclitaxel cu sau fără bevacizumab, ca terapie de primă linie**.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7

2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	62

6. CONCLUZII

- Cancerul de col uterin este o boală gravă, care pune viața pacientelor în pericol.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) este un medicament cu intenție curativă.
- Există alternative terapeutice.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) este un **tratament de primă linie** pentru cancerul de col uterin persistent, recurent sau metastatic, în care tumorile exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .
- Studiul randomizat, dublu-orb de fază III, KEYNOTE 826, a demonstrat superioritatea asocierii KEYTRUDA (pembrolizumab) și chimioterapie (cisplatin/carboplatin, paclitaxel) \pm bevacizumab comparativ cu chimioterapia în monoterapie \pm bevacizumab, în special în ceea ce privește:
 - supraviețuirea fără progresia bolii (un câștig de 2,2 luni; HR = 0,62; IC 95%: [0,50; 0,77])
 - supraviețuirea globală cu o mediană neatinsă în grupul cu pembrolizumab față de 16,3 luni (HR = 0,64 ([0,50; 0,81]).
- KEYTRUDA (pembrolizumab) a prezentat un profil de siguranță deja cunoscut cu incidențe similare de EA între cele două grupuri de tratament.
- Având în vedere faptul că RCP KEYTRUDA nu precizează dozele recomandate pentru cisplatin/carboplatin + paclitaxel \pm bevacizumab în cazul terapiei asociate cu pembrolizumab, DETM recomandă a se lua în considerare dozele utilizate în cadrul studiului clinic KEYNOTE 826 (menționăm că atât paclitaxel, cât și carboplatin nu au această indicație autorizată conform RCP; pentru bevacizumab în asociere este precizată doza recomandată în RCP).



Populația eligibilă

Populația țintă pentru tratamentul cu KEYTRUDA, în asociere cu chimioterapie ± bevacizumab, în această indicație este reprezentată de pacientele adulte care suferă de cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Conform Globocan 2000, incidența populației de paciente cu cancer cervical în România este de aproximativ 3380 de cazuri anual (17).

Din datele prezentate de companie la dosar, aproximativ 20% din paciente sunt identificate în stadiul I al bolii (676), tumorile cervicale depistate în stadiul II și III reprezintă aproximativ 25% (845+845), iar cele din stadiul IV : IVA și IVB reprezintă 10% (338) și respectiv, 20% (676).

Rata de recurență este de aproximativ 10 până la 15% pentru stadiul I, aproximativ 25% pentru stadiul II, aproximativ 67% pentru stadiul III și 100% pentru stadiul IVA, corespunzător unei populații de aproximativ 1183 de paciente pe an (3).

Subpopulația de paciente diagnosticate inițial cu cancer de col uterin (IVB) metastatic este estimată la 3,5%, ceea ce corespunde unei estimări de 118 paciente și respectiv, unei populații totale cu boală recurentă și metastatică de aproximativ 1301 paciente.

Pe baza studiului de fază III KEYNOTE 826, 88,8% dintre pacientele cu cancer de col uterin persistent, recurent sau metastatic ar prezenta un scor CPS ≥ 1 .

Astfel, populația eligibilă pentru terapia cu KEYTRUDA (pembrolizumab), pentru cancerul de col uterin persistent, recurent sau metastatic este estimată la aproximativ 1155 de paciente pe an.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 ”, întrunește punctajul de **includere 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, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul cancerului cervical persistent, recurent sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1* ”, cu următoarea mențiune: **Keytruda reprezintă o terapie de linia 1 în asociere cu cisplatin/carboplatin și paclitaxel, cu sau fără bevacizumab, pentru tratamentul acestei populații de pacienți.**

Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA ([Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR KEYTRUDA ([Keytruda; INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
3. AVIZ HAS (KEYTRUDA 25 mg/mL, ([has-sante.fr](#)))
4. NICE GUIDANCE ([Pembrolizumab plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer \(nice.org.uk\)](#))
5. AVIZ SMC ([pembrolizumab-keytruda-final-jan-2023-amended-170123-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. Raport evaluare IQWIG (A22-70 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (q-ba.de))
7. Addendum IQWIG (A22-135 - Pembrolizumab - Addendum zum Projekt A22 70 - Version 1.0 (q-ba.de))
8. Decizie G-BA ([Beschluss \(q-ba.de\)](#))
9. ESMO 2017 ([Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up \(annalsofoncology.org\)](#))
10. NCCN 2023 ([cervical.pdf \(nccn.org\)](#))
11. Cancer drug funding decisions in Scotland: impact of new end-of-life, orphan and ultra-orphan processes (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854927/>)
12. RCP MVASI (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220157532/anx_157532_ro.pdf)
13. World Data info (<https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>)
14. RCP PACLITAXEL ACCORD (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_8588_04.02.16.pdf)
15. RCP CISPLATINĂ ACCORD (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_8982_19.05.16.pdf)
16. RCP CARBOPLATIN KABI (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10718_20.04.18.pdf)
17. GLOBOCAN 2020 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf>)

Raport finalizat in data de: 30.10.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu