



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică

Data depunerii dosarului

08.02.2023

Numărul dosarului

4133

PUNCTAJ: 70/40



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. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat
Concentrație	25 mg/ml (100 mg/flacon)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	12590,69
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	12590,69

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

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 durata de 30 minute.

Pentru utilizarea în asociere, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru tratamentele concomitente.

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.

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al TNBC, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 8 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 4 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu KEYTRUDA în monoterapie pentru o perioadă de 9 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 5 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea KEYTRUDA ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze KEYTRUDA în monoterapie ca tratament adjuvant.

Mod de administrare

KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durata 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 pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

Cancerul de sân triplu negativ (TNBC) – caracteristici, epidemiologie, management și tratament

Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer și principala cauză de mortalitate prin cancer la femei. În Europa, numărul estimat de cazuri noi și decese datorate cancerului de sân este de 522.500 și respectiv, 137.700. TNBC reprezintă un procent de 15% până la 20% din totalitatea cancerelor de sân.

TNBC este definit fenotipic de lipsa exprimării ER și PgR și absența supraexpresiei și/sau amplificării HER2. TNBC se suprapune, dar nu este sinonim, cu subtipul bazal definit de expresia genei, deoarece aproximativ 70% dintre TNBC au caracteristici bazale conform profilului expresiei genice. TNBC este o entitate eterogenă care cuprinde mai multe subtipuri cu caracteristici moleculare distincte (basal-like 1 și 2, mezenchimal, mezenchimal stem-like, imunomodulator, receptor androgen luminal).

Mutațiile somatice sunt, în general, evenimente de frecvență scăzută în TNBC. TNBC sunt asociate semnificativ cu mutații ale liniei germinale BRCA1 și niveluri ridicate de instabilitate genomică, TP53 (82%) și PIK3CA (10%) fiind cele două gene somatice cu cele mai frecvente mutații. La aproximativ 15% dintre subiecții cu TNBC sunt prezente mutațiile BRCA. TNBC se caracterizează prin prezența limfocitelor infiltrante tumorale (TIL-urilor) și a semnăturilor genelor îmbogățite pentru activitatea celulelor T CD8+ citotoxice și a NKC, sugerând că acest subtip de cancer poate fi o boală imunoreactivă și poate fi susceptibil de modularea imună a micromediului tumoral. Studiile publicate raportează pozitivitatea PD-L1 variind de la 20% la 60% în toate cancerurile de sân, care au fost asociate cu un prognostic bun sau rău în diferite studii. În plus, pozitivitatea PD-L1 în cancerul de sân este adesea asociată cu activitatea limfocitelor infiltrante tumorale (TIL) și prezența altor reglatori imunitari, deși există o eterogenitate demnă de remarcat între tumorile de sân chiar și în cadrul aceluiași subtip molecular.

TNBC apare mai frecvent la pacientele mai tinere și se asociază cu un grad mai mare al tumorii la diagnostic, un risc mai mare de recidivă a bolii, cu un vârf al recidivei în decurs de 1 până la 3 ani de la diagnosticul inițial, mai probabil dezvoltarea de metastaze viscerale și la nivel SNC și OS mai mică în comparație cu alte subtipuri de cancer de sân.



Tratamentul TNBC este o provocare, deoarece aceste tumori nu prezintă ținte terapeutice, cum ar fi ER și HER2. Chimioterapia este considerată standardul de îngrijire, deși aceste tumori devin rapid rezistente la chimioterapie la recidiva locală și/sau metastaze, chiar dacă sunt adesea sensibile la medicamentele citotoxice în cazul terapiei inițiale.

Când studiul KEYNOTE-355 a debutat în 2016, recomandările pentru TNBC avansat au inclus monoterapia secvențială ca alegere preferată, rezervând chimioterapia combinată la pacientele cu progresie clinică rapidă, metastaze viscerale care pun viața în pericol sau nevoie de control rapid al simptomelor și/sau bolii. Antraciclina și taxanii au fost opțiunea preferată. De asemenea, acestea au fost sugerate ca regimuri de reprovocare la pacienții cu 6-12 luni de supraviețuire fără boală, după finalizarea chimioterapiei neoadjuvante sau adjuvante, indiferent care dintre ele ar fi fost finalizată ultima. La pacientele cu cancer de sân HER2-negativ avansat, care au fost tratate în prealabil în cadrul adjuvant sau metastatic cu antraciclina și taxani și nu au nevoie de chimioterapie combinată, opțiunile posibile în monoterapie au fost capecitabina, vinorelbina sau eribulina. Deoarece TNBC reprezenta o populație cu un presupus deficit de BRCA, terapiile duble pe bază de platină au fost studiate cu unele dovezi de activitate.

Conform celor mai recente ghiduri europene de tratament, pentru majoritatea pacientelor cu TNBC avansat, chimioterapia rămâne singura opțiune disponibilă de tratament sistemic non-investigațional pentru tumorile non-BRCA-mutate, fără recomandări specifice privind tipurile de agenți, cu posibila excepție a compușilor de platină pentru pacientele cu mutație BRCA.

Pe baza rezultatelor studiului IMpassion130, atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel poate fi considerată o opțiune de 1L pentru boala de-novo avansată/metastatică sau boala care s-a dezvoltat la cel puțin 12 luni după finalizarea ChT (neo)adjuvant în tumori care au expresia PD-L1 $\geq 1\%$ pe celulele imune.

Acest tratament a fost aprobat în UE în 2019 pe baza avantajului valorilor PFS [analiza PFS actualizată în populația pozitivă PD-L1: PFS mediană 7,46 (95% CI 6,7, 9,23) vs 5,29 (95% CI 3,81, 5,55), HR 0,63 (95% IC 0,5, 0,8), $p < 0,0001$] și tendință pozitivă a valorilor OS [netestat oficial; SG mediană în populația PD-L1 pozitivă 25,03 (IC 95% 19,55, 30,65) față de 17,97 luni (IC 95% 13,63, 20,07), HR 0,71 (IC 95% 0,54, 0,93)].

În schimb, atezolizumab + paclitaxel nu a îmbunătățit PFS sau OS la participanții cu un interval fără recidivă ≥ 12 luni și tumori PD-L1 pozitive (IC $\geq 1\%$) înrolați în IMpassion131.

La pacientele cu mutație BRCA în linia germinativă, un inhibitor PARP este o opțiune de tratament preferată. Olaparib și talazoparib au fost aprobate în UE în 2019 pentru tratamentul cancerului de sân local avansat sau metastatic cu mutații BRCA1/2 HER2 negative; pacientele ar fi trebuit să fi fost tratate anterior cu o antraciclina și un taxan în cadrul (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția cazului în care nu sunt eligibile pentru aceste tratamente.

Tabel nr 1. Eficacitatea chimioterapiei ca tratament de 1L pentru mTNBC

Study/Breast Cancer Subtype/Reference	Line	Drug	ORR%/PFS _{mo} /OS _{mo}
Metanalysis of 3 Phase III trials: E2100, AVADO, RIBBON 1 – MCB TNBC subgroup analysis Miles et al. 2013 [78]	1L	Paclitaxel or docetaxel or capecitabine or (A/EC, FA/EC)	23/5.4/17.5
E2100-Phase III – MCB TNBC subgroup analysis Gray et al. 2009 [79]	1L	Paclitaxel	22/5.3/16.3
Phase III – TNBC 1L subgroup analysis O’Shaughnessy et al. 2014 [71]	1L	Gemcitabine + carboplatin	NR/4.6/13.9
Phase III – MBC TNBC subgroup analysis Rugo et al. 2015 [77]	1L	Paclitaxel + bevacizumab	NR/6.5/NR
		Nab-paclitaxel + bevacizumab	NR/7.4/NR
<i>Note: In all studies included in Table 1, paclitaxel and nab-paclitaxel were both given on Days 1, 8, and 15 every 28 days.</i>			

Ghidul de practică clinică ESMO 2021 pentru diagnosticul, stadializarea și tratamentul pacienților cu cancer de sân metastatic

Tratamentul cancerului mamar metastatic triplu negativ (mTNBC)

Recomandări – linia 1 de tratament:

- Dacă PD-L1 este pozitivă, opțiunea preferată este ChT în combinație cu un ICI (inhibitor al punctului de control imun)
 - În cazul prezenței expresiei celulelor imune PD-L1 (Ventana SP142), atezolizumab plus nab-paclitaxel unde DFI (disease-free interval) este de 12 luni, în țările în care această indicație este aprobată [II, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; ESCAT scor: I-A; aprobat de EMA, nu este aprobat de FDA].
 - În cazul CPS ≥ 10, pembrolizumab plus paclitaxel, nab-paclitaxel sau carboplatin-gemcitabină unde DFI este de 6 luni [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; scor ESCAT: I-A; aprobat de FDA, aprobat de EMA].
- Dacă gBRCAm și PD-L1 sunt negative, opțiunile preferate sunt olaparib sau talazoparib [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; Scorul ESCAT: I-A] sau ChT cu carboplatină [II, A].
- Dacă PD-L1 negativ și este prezentă gBRCA-wild-type, opțiunea preferată depinde de expunerea la tratamentul anterior, prezentarea bolii, DFI și considerentele pacientului.
 - Cea mai frecventă opțiune este monoterapia cu taxani.
 - Antraciclinele sunt o opțiune în cazurile fără expunere prealabilă sau dacă reluarea terapiei este posibilă.
 - În caz de insuficiență de organ iminentă, terapia combinată preferată este combinația taxan și/sau antraciclină și bevacizumab (doar ca terapie de primă linie), dacă este disponibil.

Progresia bolii după antracicline și taxani

- Sacituzumab (dacă este disponibil) este opțiunea de tratament preferată după taxani [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; aprobat FDA , nu este aprobat de EMA].
- După progresie, toate recomandările ChT pentru HER2- boală negativă se aplică și pentru TNBC, cum ar fi eribulina, capecitabină și vinorelbina.
- Nu există date care să susțină terapia antiandrogenică sau inhibitori care vizează PI3K, HER2 sau AKT pentru TNBC avansat și, prin urmare, acestea nu pot fi recomandate pentru utilizarea de rutină în afara unui studiu clinic.

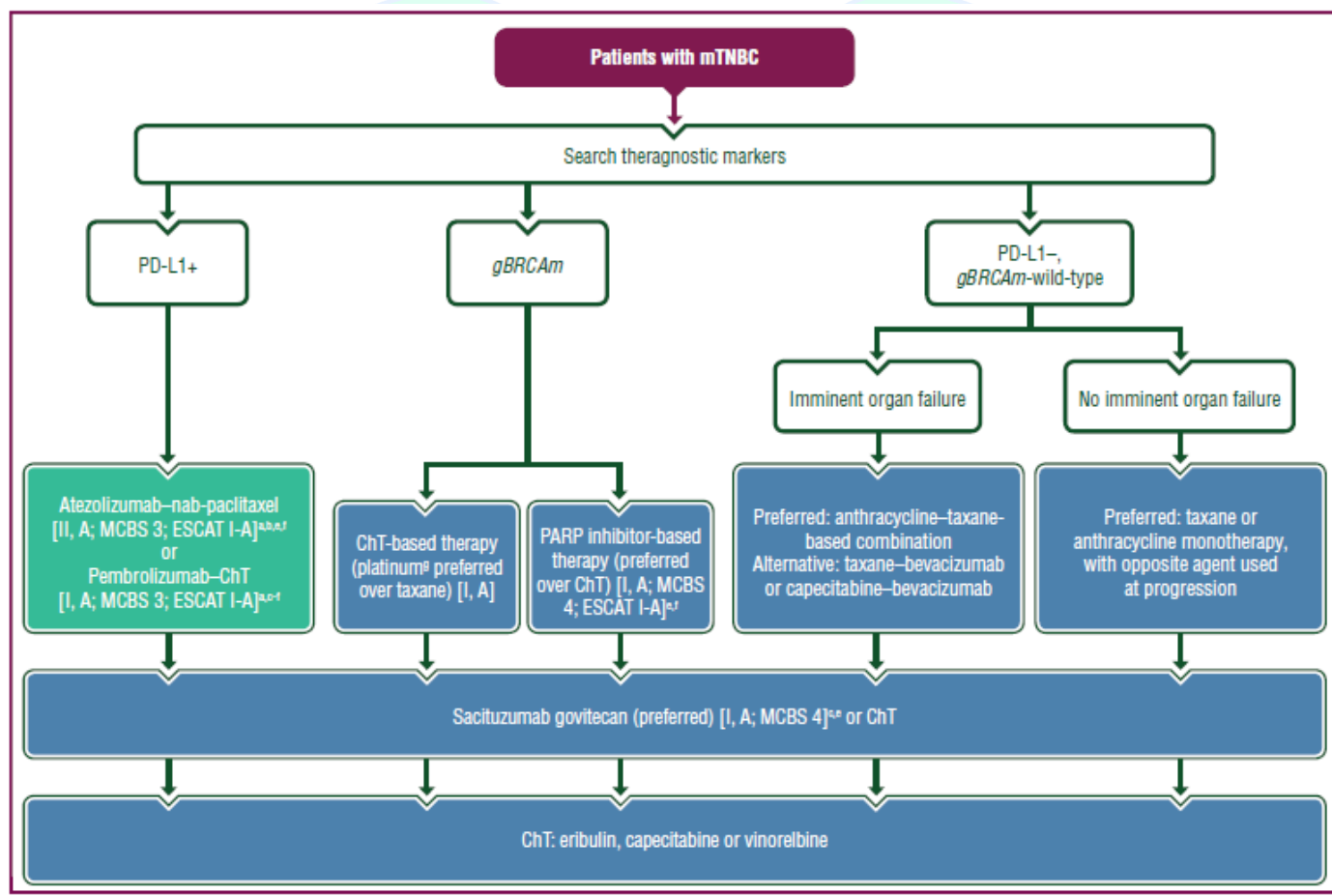


Figura 1. Tratamentul mTNBC

Purple: general categories or stratification; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy. ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; gBRCAm, germline BRCA1/2 mutation; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PD-L1, programmed death-ligand 1.

a May be considered as monotherapy in further lines in case of high PD-L1 positivity and no previous exposure to ICI.

b EMA approved, not FDA approved.

c FDA approved, not EMA approved.

d ChT physician's choice of nab-paclitaxel, paclitaxel or gemcitabine/carboplatin.

e ESMO-MCBS v1.193 was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

f ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.

g If not used previously.

Recomadările ghidurilor NCCN 2023 sunt prezentate în figura nr.2, de mai jos.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2023 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE^a

HR-Negative and HER2-Negative (Triple-Negative Breast Cancer; TNBC)		
Setting	Subtype/Biomarker	Regimen
First Line	PD-L1 CPS $\geq 10^g$ regardless of germline <i>BRCA</i> mutation status ^b	Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) ^h (Category 1, preferred)
	PD-L1 CPS $< 10^g$ and no germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	Systemic chemotherapy see BINV-Q (5)
	PD-L1 CPS $< 10^g$ and germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	<ul style="list-style-type: none"> PARPi (olaparib, talazoparib) (Category 1, preferred) Platinum (cisplatin or carboplatin) (Category 1, preferred)
Second Line	Germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b	PARPi (olaparib, talazoparib) (Category 1, preferred)
	Any	Sacituzumab govitecan ⁱ (Category 1, preferred)
	No germline <i>BRCA1/2</i> mutation ^b and HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative ^d	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^e (Category 1, preferred)
Third Line and beyond	Biomarker positive (ie, MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Targeted agents see BINV-Q (6)
	Any	Systemic chemotherapy see BINV-Q (5)

^a For treatment of brain metastases, [see NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).

^b Assess for germline *BRCA1/2* mutations in all patients with recurrent or metastatic breast cancer to identify candidates for PARP inhibitor therapy

^d [See Principles of HER2 Testing \(BINV-A\)](#).

^e Fam-trastuzumab deruxtecan may be considered in a later line for HER2 IHC 1+ or 2+/ISH negative, if not used in second-line. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki is associated with interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis. Regular monitoring for this serious side effect is recommended. For patients with a history of ILD/pneumonitis, there are no data on managing safety or toxicity of this drug in a trial.

^g PD-L1 expression is assessed using 22C3 antibody. Threshold for positivity combined positive score ≥ 10 .

^h While available data are in the first-line setting, this regimen can be used for second and subsequent lines of therapy if PD-1/PD-L1 inhibitor therapy has not been previously used. If there is disease progression while on a PD-1/PD-L1 inhibitor, there are no data to support an additional line of therapy with another PD-1/PD-L1 inhibitor.

ⁱ Sacituzumab govitecan-hziy may be used for adult patients with metastatic TNBC who have received at least 2 prior therapies, at least one of which was for metastatic disease. It may be considered for later line if not used as second line therapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BINV-Q
2 OF 14

Version 4.2023, 03/23/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Figura 2. Terapiile sistemice pentru TNBC recurent nerezecabil metastatic (HR și HER2 negativ)

Eficacitate și siguranță clinică – studiul clinic KEYNOTE 355: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienții cu TNBC, netratați anterior pentru boala metastatică

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu paclitaxel, nab-paclitaxel sau gemcitabină și carboplatină a fost investigată în KEYNOTE-355, un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat. Criteriile cheie de eligibilitate au fost TNBC local recurent nerezecabil sau metastatic, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, netratat anterior cu chimioterapie în stadiul avansat. Pacienții cu boală autoimună activă care au 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 tratamentul chimioterapic (paclitaxel sau nab-paclitaxel comparativ cu gemcitabină și carboplatină), expresia tumorală PD-L1



(CPS \geq 1 comparativ cu CPS $<$ 1) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu). Pacienții au fost randomizați (în raport 2:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament, pentru a li se administra prin perfuzie intravenoasă:

- Pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 la interval de 3 săptămâni în asociere cu nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau paclitaxel 90 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau gemcitabină 1000 mg/m² și carboplatină ASC 2 mg/ml/min în Zilele 1 și 8 la interval de 21 zile.

- Placebo în Ziua 1 la interval de 3 săptămâni în asociere cu nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau paclitaxel 90 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau gemcitabină 1000 mg/m² și carboplatină ASC 2 mg/ml/min în Zilele 1 și 8 la interval de 21 zile.

Tratamentul cu pembrolizumab sau placebo, ambele în asociere cu chimioterapie, a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariția toxicității inacceptabile, sau pe o perioadă de maxim 24 luni. Chimioterapia a putut continua în funcție de standardul de îngrijire. 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 definită pe baza RECIST. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la săptămânile 8, 16 și 24, apoi la interval de 9 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni. **În rândul celor 847 pacienți randomizați în KEYNOTE-355, 636 (75%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS \geq 1 și 323 (38%) au avut expresia tumorală PD-L1 cu un CPS \geq 10, utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM.** Caracteristicile inițiale ale celor 323 pacienți cu expresia tumorală PD-L1 cu un CPS \geq 10 au inclus: vârsta mediană de 53 ani (interval: 22 până la 83); 20% cu vârsta de 65 ani sau peste; 100% femei; 69% de rasă caucaziană, 20% asiatici și 5% de rasă neagră; **status de performanță ECOG de 0 (61%) și de 1 (39%);** 67% au fost în post-menopauză; 3% au avut antecedente de metastaze cerebrale; și 20% au avut un interval de $<$ 12 luni fără boală. **Criteriile duble principale de evaluare a eficacității au fost SFP pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1 și SG.** Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. **Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP la analiza intermediară pre-specificată a acestuia (RR 0,65; ÎI 95% 0,49 - 0,86; Valoarea p 0,0012) și a SG la analiza finală, pentru pacienții având expresia tumorală PD-L1 cu un CPS \geq 10 randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie comparativ cu placebo administrat în asociere cu chimioterapie.** Tabelul 2 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 1 și 2 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFP și SG pe baza analizei finale cu o **durată mediană a perioadei de monitorizare de 20,2 luni (interval: 0,3 până la 53,1 luni) pentru pacienții având expresia tumorală PD-L1 cu un CPS \geq 10.**

Tabelul nr. 2: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-355, la pacienții cu un CPS ≥ 10

Criteria final de evaluare	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie* n=220	Placebo în asociere cu chimioterapie* n=103
SFP[†]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	144 (65%)	81 (79%)
Risc relativ [‡] (ÎI 95%)	0,66 (0,50 - 0,88)	
Valoarea p [§]	0,0018	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	9,7 (7,6 - 11,3)	5,6 (5,3 - 7,5)
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	155 (70%)	84 (82%)
Risc relativ [‡] (ÎI 95%)	0,73 (0,55 - 0,95)	
Valoarea p [¶]	0,0093	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	23,0 (19,0 - 26,3)	16,1 (12,6 - 18,8)
Rata răspunsului obiectiv[†]		
RRO % (ÎI 95%)	53% (46 - 60)	41% (31 - 51)
Răspuns complet	17%	14%
Răspuns parțial	36%	27%
Durata răspunsului[†]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	12,8 (1,6+ - 45,9+)	7,3 (1,5 - 46,6+)
% cu durata ≥ 6 luni [#]	82%	60%
% cu durata ≥ 12 luni [#]	56%	38%

* Chimioterapie: paclitaxel, nab-paclitaxel sau gemcitabină și carboplatină

† Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1 ‡ Pe baza modelului de regresie Cox utilizând metoda lui Efron de abordare a legăturii cu tratamentul drept covariată, stratificat în funcție de chimioterapia de studiu (taxan comparativ cu gemcitabină și carboplatină) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu)

§ Valoarea p nominală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de chimioterapia de studiu (taxan comparativ cu gemcitabină și carboplatină) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu). La analiza intermediară pre-specificată a SFP (durată mediană a perioadei de monitorizare de 19,2 luni), a fost obținută o superioritate semnificativă statistic pentru SFP la compararea administrării pembrolizumab/chimioterapie cu placebo/chimioterapie, Valoarea p de 0,0012.

¶ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de chimioterapia de studiu (taxan comparativ cu gemcitabină și carboplatină) și tratamentul anterior cu aceeași clasă de chimioterapie administrată ca neoadjuvant (da comparativ cu nu). Rezultatele privind SG au atins limita de eficacitate pre-specificată de 0,0113 pentru semnificația statistică.

Din metoda limită de produs (Kaplan-Meier) pentru datele cenzurate

+ Indică faptul că nu există o boală progresivă până la momentul ultimei evaluări a bolii

Figura 1. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-355, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 10)

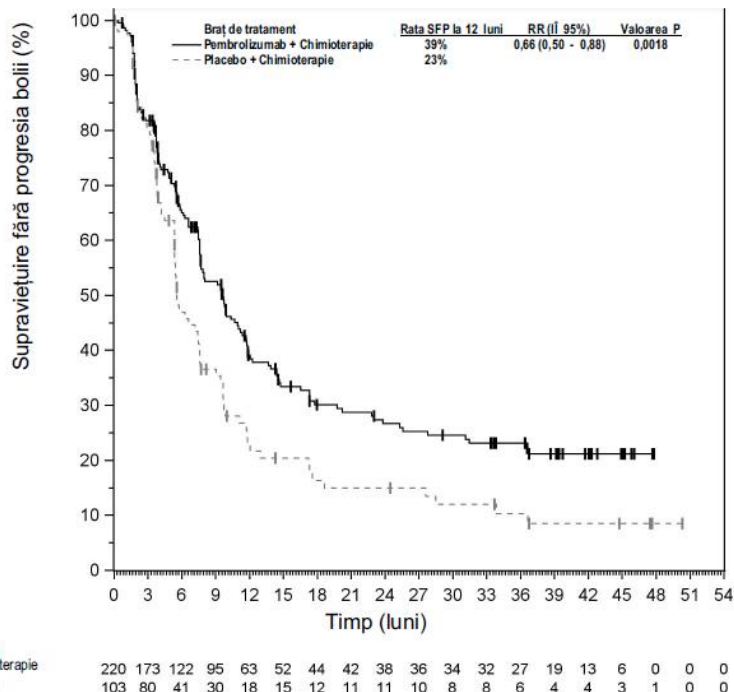
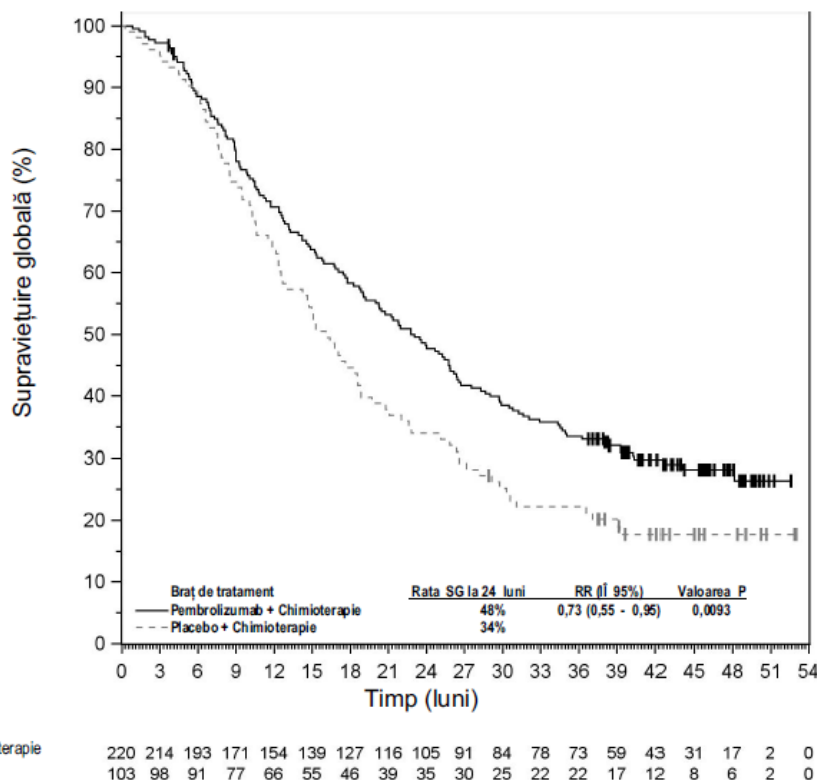


Figura 2. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-355, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 10)



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 6 aprilie 2022 acordă un beneficiu **important** terapiei cu KEYTRUDA, în combinație cu chimioterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de sân triplu negativ recurent local nerezecabil sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității combinației de KEYTRUDA (pembrolizumab) și chimioterapie față de chimioterapia în monoterapie, într-un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, în special în ceea ce privește:

o supraviețuirea fără progresie (câștig absolut de 4,1 luni (HR=0,65; IC 95% [0,49; 0,86])

o supraviețuirea globală (câștig absolut de 6,9 luni, (HR=0,73; IC 95% [0,55; 0,95])

și în pofida:

- unui profil de siguranță mai puțin favorabil al combinației KEYTRUDA (pembrolizumab) plus chimioterapie în comparație cu chimioterapia în monoterapie, marcat de o creștere a toxicității, cu mai multe întreruperi ale tratamentului datorate evenimentelor adverse (23,8% față de 13,5%)

- absenței oricărei concluzii oficiale care poate fi extrasă din rezultatele calității vieții,

KEYTRUDA în combinație cu chimioterapia, oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în comparație cu chimioterapia în monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer de sân triplu negativ, nerezecabil sau metastatic, recidivant local, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu o CPS ≥ 10 .

Locul în strategia terapeutică: KEYTRUDA (pembrolizumab) în asociere cu chimioterapie reprezintă un **tratament de primă linie** pentru cancerul de sân triplu negativ recurent local nerezecabil sau metastatic, ale cărui tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 . În absența unei comparații, locul acestei combinații în tratamentul de primă linie, comparativ cu inhibitorii PARP (inhibitori de poli(ADP-riboză) polimerază) în cazul unei tumori cu mutație BRCA1/2, rămâne de determinat.

Decizia HAS nr. 2022.0434/DC/SEM din 17 noiembrie 2022 de reînnoire a autorizației de acces timpuriu pentru medicamentul KEYTRUDA prevede hotărârea Comisiei de Transparență (adoptată la data de 9 noiembrie 2022) de reînnoire a autorizației de acces timpuriu eliberată în data de 4 noiembrie 2021, pentru o perioadă de 12 luni de la data prezentei hotărâri, pentru indicația de la punctul 1.9.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 29 iunie 2022 face următoarele recomandări:



Pembrolizumab plus chimioterapie (paclitaxel sau nab-paclitaxel) este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul cancerului de sân triplu negativ, recidivant local nerezecabil sau metastatic la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică, dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

- **tumorile exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS) de 10 sau mai mult și mai puțin de 1% colorație pozitivă a celulelor imune pentru PD-L1 prin imunohistochimie (IC) și**
- compania furnizează pembrolizumab conform acordului comercial.

Comitetul face aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Tratamentul pentru cancerul de sân netratat, triplu negativ, recidivant local nerezecabil sau metastatic include chimioterapie, cum ar fi docetaxel sau paclitaxel, sau imunoterapie atezolizumab plus nab-paclitaxel (denumită în continuare, atezolizumab în combinație). Există o nevoie nesatisfăcută de tratamente alternative pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru atezolizumab în combinație. Asocierea pembrolizumab plus paclitaxel sau nab-paclitaxel (denumită în continuare, pembrolizumab în combinație) reprezintă o altă imunoterapie care ar putea fi utilizată. Compania a propus o combinație de pembrolizumab pentru pacienții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS de 10 sau mai mult și un IC mai mic de 1%. Astfel, această asociere se adresează unei populații mai restrânse decât autorizația de introducere pe piață, ceea ce determină ca pembrolizumab în combinație să reprezinte un tratament alternativ pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru atezolizumab în combinație.
- Dovezile din studiile clinice arată că, în comparație cu paclitaxel, pembrolizumab în combinație crește perioada de timp până la agravarea bolii și durata de viață a pacienților.
- Estimările cost-eficacității pentru pembrolizumab în combinație, comparativ cu paclitaxel și docetaxel se încadrează în ceea ce NICE consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

Observație: NICE subliniază că, chiar dacă majoritatea subiecților (57%) au administrat gemcitabină plus carboplatină în studiul KEYNOTE-355, totuși compania a exclus aceste date clinice din analiza clinică și economică. Astfel, **a fost inclusă doar populația de pacienți la care s-a administrat pembrolizumab în asociere cu un taxan (adică paclitaxel sau nab-paclitaxel)**. Compania a exclus datele privind gemcitabină plus carboplatină, deoarece acest tratament nu ar fi de așteptat să fie utilizat în Regatul Unit.

De asemenea, face precizarea că această terapie îndeplinește **criteriile NICE end of life**: tratamentul este indicat pacienților cu o speranță de viață scurtă, mai mică de 24 de luni (10).

SMC

Conform avizului SMC nr. 2460/09.09.2022, pembrolizumab este acceptat pentru a fi utilizat **cu restricții** în cadrul NHS Scotland pentru indicația: în asociere cu chimioterapie, pentru tratamentul cancerului de sân triplu negativ, nerezecabil sau metastatic, recidivant local, la pacienții adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și care nu au primit chimioterapie anterioară pentru boala metastatică.

Restricție SMC: utilizarea terapiei cu pembrolizumab în asociere cu paclitaxel sau nab-paclitaxel. Tratamentul cu pembrolizumab este supus unei reguli de oprire a tratamentului clinic după o perioadă de doi ani.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, pembrolizumab plus chimioterapia au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală, comparativ cu chimioterapia în monoterapie.

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.

Observație: Compania a solicitat ca SMC să ia în considerare **evaluarea pembrolizumab** pentru indicația de la punctul 1.9, doar pentru utilizare **în combinație cu nab-paclitaxel sau paclitaxel**. În acest sens, Compania a furnizat dovezi relevante pentru poziționarea propusă, respectiv pentru populația de pacienții cu tumori care exprimă PD-L1 CPS ≥ 10 și care au primit tratament cu pembrolizumab sau placebo în asociere cu paclitaxel sau nab-paclitaxel în studiul KEYNOTE-355.

De asemenea, SMC precizează că **Pembrolizumab îndeplinește criteriile SMC de 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 (10).

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A21-145/11.02.2022 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al pembrolizumab + chimioterapie, comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 3 de mai jos.

Tabel nr. 3. Pembrolizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Tratamentul pacienților adulți cu cancer de sân triplu negativ, nerezecabil sau metastatic, recidivant local, cu tumori care exprimă PD-L1 (scor pozitiv combinat [CPS] ≥ 10) care nu au primit chimioterapie anterioară pentru tratarea bolii metastatice^b</i>	<i>O terapie sistemică care conține antraciclină și/sau taxani, ținând cont de aprobarea medicamentului^c</i>	<i>Sugestie de beneficiu adițional necuantificabil^d</i>

a. Terapia comparativă adecvată specificată de G-BA este prezentată în fiecare caz. În acele cazuri în care compania a reușit să selecteze o terapie de comparație dintre mai multe alternative, aceasta este marcată cu caractere aldine.
b. Pentru prezenta indicație se presupune că la pacienții cu boală inoperabilă recurentă local, care este prezentă în cazuri izolate și fără dovezi de metastaze la distanță, pe de o parte radioterapia nu este o opțiune ca posibilă terapie curativă și pe de altă parte măsurile care vizează obținerea operabilității, de ex. terapia neoadjuvantă (dacă este indicată) au fost epuizate.
c. Compania a ales paclitaxel și nab-paclitaxel.
d. Doar pacienții cu un ECOG-PS de 0 sau 1 au fost incluși în studiul KEYNOTE 355. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu un ECOG-PS ≥ 2 .

Decizia G-BA publicată la data de 31.05.2022 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu pembrolizumab + chimioterapie în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația: tratamentul pacienților adulți cu cancer de sân triplu negativ, nerezecabil sau metastatic, recidivant local, cu tumori care exprimă PD-L1 (scor pozitiv combinat [CPS] ≥ 10) care nu au primit chimioterapie anterioară pentru tratarea bolii metastatice, este după cum urmează:

Terapia de comparație adecvată: terapie sistemică care conține antracicline și/sau taxani, ținând cont de aprobarea medicamentelor.

a) Amplitudinea și probabilitatea beneficiului adițional al **pembrolizumab în asociere cu nab-paclitaxel sau paclitaxel** comparativ cu nab-paclitaxel sau paclitaxel: **indiciul unui beneficiu adițional considerabil.**

b) Amplitudinea și probabilitatea beneficiului adițional al **pembrolizumab în asociere cu o chimioterapie, alta decât nab-paclitaxel sau paclitaxel**, comparativ cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu adițional nu este dovedit** (G-BA a precizat că nu există date disponibile care să permită o evaluare a beneficiului suplimentar).

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 **15 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Letonia, Olanda, **Scotia**, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

Facem precizarea că Scoția reprezintă un stat al Marii Britanii.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform ordinului de protocoale OMS/CNAS nr.564/499/2021, singura terapie rambursată în *Listă* pentru tratamentul TNBC este reprezentată de medicamentul cu DCI Atezolizumab și DC Tecentriq, în baza protocolului terapeutic de mai jos:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB

4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$ și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;



- Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic și imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);

- Pacienți cu statusul expresiei PD-L1 $\geq 1\%$.

II. Criterii de excludere:

- Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți

- Sarcina

.....”

Experții clinici au explicat că atezolizumab în combinație reprezintă o opțiune de tratament pentru o anumită populație de pacienți ale căror tumori exprimă PD-L1. În acest sens, anumitor pacienți li se poate administra atezolizumab în combinație, iar anumitor pacienți li se poate administra pembrolizumab în combinație. Acest lucru se datorează faptului că autorizația de introducere pe piață pentru fiecare din cele 2 medicamente include o măsurare diferită a expresiei PD-L1.

Astfel, Atezolizumab se adresează unui segment populațional diferit, ale cărui tumori prezintă o expresie a PD-L1 $\geq 1\%$. Conform RCP Tecentriq, în studiul clinic IMpassion130 (WO29522), statusul expresiei PD-L1 la nivelul celulelor imune care infiltrază tumora (celule imune care infiltrază tumora colorate cu PD-L1 $< 1\%$ din aria tumorală comparativ cu $\geq 1\%$ din aria tumorală) a fost evaluat cu Testul VENTANA PD-L1 (SP142) (se bazează pe colorarea celulelor imune).

Expresia PD-L1 pentru pembrolizumab în combinație este măsurată folosind scorul pozitiv combinat (CPS), utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Ambele măsurători folosesc metode ușor diferite pentru măsurarea și calcularea expresiei PD-L1. Tocmai datorită acestor diferențe de măsurare și calculare a expresiei PD-L1, există o nevoie nesatisfăcută de imunoterapie pentru pacienții cărora nu li se poate administra atezolizumab în combinație, iar terapia cu pembrolizumab în combinație poate fi o opțiune pentru acești pacienți.

Luând în considerare 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 asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, 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”

și datele prezentate anterior, **putem afirma că nu există comparator rambursat în Listă** pentru Keytruda, pentru indicația „KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică”.

În concluzie, nu se va acorda punctaj pentru criteriul 4 de evaluare – costurile terapiei.

Tabel nr. 4 Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	Cost anual terapie (lei)
Pembrolizumabum	KEYTRUDA 25 mg/ml conc. pt.sol. perf. (100 mg/fl)	Cutie x 1fl x 4ml	12590,69	428083,46
Nab-paclitaxelum	Pazenir 5 mg/ml pulb.pt.dispersie perf. (100 mg/fl)	Cutie x 1fl x 50 ml	659,79	51463,62
Paclitaxelum	Paclitaxel Accord 6 mg/ml conc.pt.sol.perf.(100 mg/fl)	Cutie x 1fl x 16,7ml	89,20	6957,60

Conform studiului KEYNOTE-355: Pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 la interval de 3 săptămâni în asociere cu nab-paclitaxel 100 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile, sau paclitaxel 90 mg/m² în Zilele 1, 8 și 15 la interval de 28 zile.

Cost anual Keytruda: 17 administrări x 200 mg, respectiv 34 fl x 12.590,69 = 428.083,46 lei

Cost anual Pazenir: Pt. un adult cu o Sc_m = 1,795 m²: 2 fl x 3 x 659,79 lei x 13 cicluri = 51.463,62 lei [Sc_m – suprafață corporală medie (13)].

Cost anual Paclitaxel Accord: Pt. un adult cu o Sc_m = 1,795 m² : 2 fl x 3 x 89,20 lei x 13 cicluri = 6.957,60 lei.

Cost anual Keytruda + Pazenir: 479.547,08 lei.

Cost anual Keytruda + Paclitaxel Accord: 435.041,06 lei.

Precizare DETM

Facem precizarea că deciziile emise de către NICE și SMC au luat în considerare doar populația de pacienți la care s-a administrat **pembrolizumab în asociere cu paclitaxel sau nab-paclitaxel**, deoarece Compania a făcut această solicitare și a furnizat dovezile relevante pentru poziționarea propusă, respectiv pentru populația de pacienți cu tumori care exprimă PD-L1 CPS ≥ 10 și care au primit tratament cu pembrolizumab sau placebo în asociere cu paclitaxel sau nab-paclitaxel în studiul KEYNOTE-355.

În aceeași ordine de idei, decizia finală emisă de G-BA, ca urmare a raportului de evaluare realizat de IQWiG, ia în considerare un beneficiu adițional diferit al terapiei cu pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, respectiv

acordă beneficiu doar terapiei cu **pembrolizumab în asociere cu nab-paclitaxel sau paclitaxel** și niciun beneficiu terapiei cu pembrolizumab în asociere cu o altă chimioterapie.

Ca urmare, **punctajul va fi acordat luând în considerare cele 2 segmente populaționale:**

S1 – populația de pacienți tratată cu pembrolizumab în asociere cu nab-paclitaxel sau paclitaxel.

S2 - populația de pacienți tratată cu pembrolizumab în asociere cu o chimioterapie, alta decât nab-paclitaxel sau paclitaxel.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj S1	Punctaj S2
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/important din partea HAS	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără 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	15	-
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	-	0
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	-
2.6. 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) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	-	0
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	25
4. Costurile terapiei	0	0
TOTAL	70	40

6. CONCLUZII

- Cancerul de sân este o boală gravă, care pune viața pacienților în pericol.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) este un medicament cu intenție curativă.
- Există alternative terapeutice.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) este un **tratament de primă linie** în această indicație.
- În studiul KEYNOTE-355 de fază III, randomizat, dublu-orb, a fost demonstrată superioritatea asocierii KEYTRUDA (pembrolizumab) și chimioterapie comparativ cu chimioterapia în monoterapie, în special în ceea ce privește:
 - supraviețuirea fără progresie (câștig absolut de **4,1 luni** (HR=0,65; 95% CI [0,49; 0,86])
 - supraviețuirea globală (câștig absolut de **6,9 luni**, (HR= 0,73; 95% CI [0,55; 0,95])).
- În brațul comparator al studiului a fost utilizat nab-paclitaxel care nu are autorizație de introducere pe piață în Europa în prima linie metastatică a cancerului de sân.
- Asocierea KEYTRUDA (pembrolizumab) plus chimioterapie a prezentat un profil de siguranță mai puțin favorabil comparativ cu chimioterapia în monoterapie, marcat de o creștere a toxicității, cu mai multe întreruperi ale tratamentului pentru evenimente adverse (23,8% față de 13,5%).
- Conform precizărilor de la Cap.4, DETM a luat în considerare, în evaluare, 2 segmente populaționale: populația de pacienți tratată cu pembrolizumab în asociere cu nab-paclitaxel sau paclitaxel și populația de pacienți tratată cu pembrolizumab în asociere cu o chimioterapie, alta decât nab-paclitaxel sau paclitaxel.
- Având în vedere faptul că RCP KEYTRUDA nu precizează dozele recomandate pentru nab-paclitaxel și paclitaxel în cazul terapiei asociate cu pembrolizumab, DETM recomandă a se lua în considerare dozele utilizate în cadrul studiului clinic KEYNOTE-355.

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 nab-paclitaxel sau paclitaxel pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS \geq 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică**”, 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 nab-paclitaxel sau paclitaxel pentru tratamentul cancerului mamar triplu negativ local recurent nerezecabil sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 și cărora nu li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA (Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu))
2. Microsoft Word - DC 2022_0434_SEM_AP_KEYTRUDA_AP121_CD_20221117_VD.docx (has-sante.fr)
3. AVIZ HAS (CT-19605_KEYTRUDA_El sein MétastTNBC_AvisDef_CT19605.pdf (has-sante.fr))
4. NICE GUIDANCE (Pembrolizumab plus chemotherapy for untreated, triple-negative, locally recurrent unresectable or metastatic breast cancer (nice.org.uk))
5. SMC ADVICE (pembrolizumab-keytruda-tnbc-final-september-2022-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))
6. Raport IQWiG (A21-145 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))
7. Decizie G-BA (Beschluss (g-ba.de))
8. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer (annalsofoncology.org)
9. EPAR EMA (Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu))
10. <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2561-0>
11. RCP PACLITAXEL ACCORD (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP_8588_04.02.16.pdf)
12. RCP PAZENIR (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220505155690/anx_155690_ro.pdf)
13. Worlddata (<https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php>)
14. RCP TECENTRIQ (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159413/anx_159413_ro.pdf)
15. Decizie HAS 2022 (Microsoft Word - DC 2022_0434_SEM_AP_KEYTRUDA_AP121_CD_20221117_VD.docx (has-sante.fr))

Raport finalizat in data de: 26.07.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu