



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență

Data depunerii dosarului

28.03.2023

Numărul dosarului

9835

PUNCTAJ: 65



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: 17 iulie 2015

1.5. Deținătorul de APP: MERCK SHARP & DOHME B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

| | |
|------------------------------|--|
| Forma farmaceutică | Concentrat pentru soluție perfuzabilă. |
| Concentrație | Un flacon cu 4 ml de concentrat conține pembrolizumab 100 mg. Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg |
| Calea de administrare | KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durata de 30 minute. |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab) |

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

| | |
|---|---|
| Mărimea ambalajului | Cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab) |
| Concentrație | 25 mg/ml |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj | 12590,69 RON |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 12590,69 RON |

1.9. Indicația terapeutică, doza, modul de administrare conform RCP

Indicația terapeutică:

Cancer mamar triplu negativ (TNBC, triple-negative breast cancer)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.



Doze și mod de administrare

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

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.

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

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.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani. Pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc potențial, pentru fiecare pacient în parte.

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.

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.

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 deținătorului 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 „*Cancer mamar triplu negativ (TNBC, triple-negative breast cancer) KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 din ordinul 861/2014 actualizat, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”

Cancerul mamar triplu negativ. Generalități și principii de tratament

Conform datelor disponibile de pe site-ul Globocan incidența anuală a cancerului de sân în România este 110,5 (rata brută a incidenței în 2020 la femeile cu vârsta cuprinsă între 0-74 de ani). Cancerul de sân triplu negativ reprezintă la nivel mondial aproximativ 15% din cancerurile de sân.

Cancerul de sân triplu negativ este definit prin absența celor 3 tipuri de receptori identificați prin examenul imuno-histochimic din cadrul examinării histopatologice al unei probe de țesut mamar:

- receptorii de estrogen=ER
- receptorii de progesteron=PR
- receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermală (HER-2).

Cancerul de sân triplu negativ este un cancer agresiv cu un caracter proliferativ semnificativ. Factorii de prognostic prost la momentul stabilirii diagnosticului care sunt asociați cu acest subtip triplu negativ în comparație cu celelalte subtipuri (RH + și HER2 +) sunt:

- vârstă medie mai mică: 53,0 versus. 57,7 ani pentru alte subtipuri
- tumoră de grad înalt: 66% gradul III versus. 28% pentru alte subtipuri
- dimensiune mai mare a tumorii: două treimi dintre pacienți au o dimensiune a tumorii ≥ 2 cm față de o treime pentru celelalte subtipuri
- afectarea ganglionilor limfatici mai frecventă: 54,6% față de 45,6% pentru celelalte subtipuri.

Spre deosebire de alte subtipuri de cancer de sân care au beneficiat de terapii care le-au revoluționat prognosticul, cancerul de sân triplu negativ rămâne subtipul cu cel mai prost prognostic.



Principalele caracteristici ale cancerului de sân triplu negativ sunt:

- media de vârstă a pacienților este de 30-40 de ani
- este mai frecvent asociat cu mutația genei BRCA1
- agresivitatea este mai mare și are prognostic mai prost pe termen scurt față de celelalte tipuri de cancer de sân, cu tendință mai mare de metastazare și de recurență
- în mare parte este format din celule care sunt asemănătoare cu celulele bazale din ductele glandei mamare, al căror cancer este și el agresiv și cu grad înalt.

Din cauza agresivității subtipului triplu negativ, administrarea chimioterapiei neoadjuvante este recomandată de mai bine de 10 ani la pacienții cu o tumoră mare (≥ 2 cm în ghidurile actuale) și/sau cu afectare ganglionară.

Scopul tratamentului în stadiul operabil este de a limita evoluția bolii cât mai devreme posibil, chiar înainte de intervenția chirurgicală, prin reducerea dimensiunii tumorii înainte de operație și îmbunătățirea ratei de răspuns histologic complet, pentru a maximiza șansele de vindecare și a evita recidiva sau apariția metastazelor.

S-a constatat că în cazul cancerului de sân triplu negativ evoluția acestuia este mai agresivă decât în alte tipuri de cancer de sân. Creșterea tumorii în cancerul triplu negativ nu este stimulată de hormonii pentru estrogen, progesteron sau de factorul de creștere epidermală. Prin urmare, cancerul de sân triplu negativ nu răspunde la terapia hormonală sau la terapia care ținteste receptorul factorului de creștere epidermală.

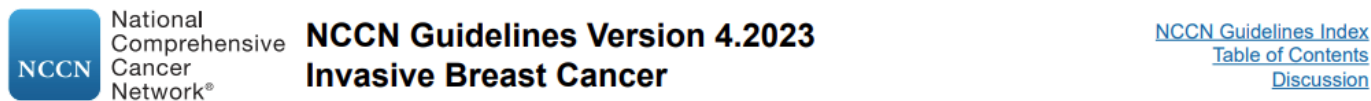
Schemele de chimioterapie adjuvantă (secundare operației) sau neoadjuvante (anterior operației cu scop de restaging și diminuare a volumului tumoral) sunt similare oricăror alte forme de cancer mamar.

Protocoalele de chimioterapie combină un taxan (cel mai adesea paclitaxel) și o antraciclină (doxorubicină sau epirubicină + ciclofosamidă) utilizate secvențial. Combinațiile de chimioterapie fără antraciclină par a fi inferioare în tumorile triple negative. Rezistența la terapiile standard de tipul antraciclinelor sau taxanilor limitează semnificativ opțiunile terapeutice la un număr relativ redus de variante fără rezistență încrucișată. Din acest motiv, nu există practic un standard terapeutic preferat. Adăugarea carboplatinei la regimurile de chimioterapie cu antracicline și taxani a demonstrat o probabilitate îmbunătățită de răspuns complet în tumorile triplu negative.

Cu toate acestea, chiar și atunci când sunt diagnosticați și gestionați într-un stadiu incipient sau local avansat, aproape un sfert dintre pacienți vor dezvolta recidivă metastatică la 3 ani de la diagnosticare (81 față de 10% pentru cancerul de sân HER2+), cu o supraviețuire globală mediană apoi scurtă (aproximativ 14 luni cu chimioterapie).



Figura 1. Recomandări de tratament conform ghidurilor NCCN



PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS^a

| HER2-Negative ^b | |
|---|--|
| Preferred Regimens: <ul style="list-style-type: none">• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by paclitaxel every 2 weeks^c• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by weekly paclitaxel^c• TC (docetaxel and cyclophosphamide)• Olaparib, if germline <i>BRCA1/2</i> mutations^{d,e}• High-risk^f TNBC: Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab• TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy:^g Capecitabine | |
| Useful in Certain Circumstances: <ul style="list-style-type: none">• Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)• AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)• CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)• AC followed by weekly paclitaxel^c• Capecitabine (maintenance therapy for TNBC after adjuvant chemotherapy) | Other Recommended Regimens: <ul style="list-style-type: none">• AC followed by docetaxel every 3 weeks^c• EC (epirubicin/cyclophosphamide)• TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)• Select patients with TNBC:^{9,1}<ul style="list-style-type: none">▶ Paclitaxel + carboplatin (various schedules)▶ Docetaxel + carboplatin^{9,1} (preoperative setting only) |

[See Additional Considerations for Those Receiving Preoperative/Adjuvant Therapy \(BINV-L, 3\)](#)

^a Alternative taxanes (ie, docetaxel, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel) may be substituted for select patients due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of albumin-bound paclitaxel should not exceed 125 mg/m².

^b The regimens listed in the table for HER2-negative disease are all category 1 (except where indicated) when used in the adjuvant setting.

^c It is acceptable to change the administration sequence to taxane (with or without HER2-targeted therapy) followed by AC.

^d Consider addition of adjuvant olaparib for 1 y for those with germline *BRCA1/2* mutations and:

- TNBC, if 1) \geq pT2 or \geq pN1 disease after adjuvant chemotherapy, or 2) residual disease after preoperative chemotherapy
- HR-positive, HER2-negative tumors, if 1) \geq 4 positive lymph nodes after adjuvant chemotherapy (category 2A), or 2) residual disease after preoperative therapy and a clinical stage, pathologic stage, ER status, and tumor grade (CPS+EG) score \geq 3 (category 2A).

Adjuvant olaparib can be used concurrently with endocrine therapy.

^e Patients in the OlympiA trial did not receive capecitabine; thus, there are no data on sequencing or to guide selection of one agent over the other.

^f High-risk criteria include stage II–III TNBC. The use of adjuvant pembrolizumab (category 2A) may be individualized.

⁹ The inclusion of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy for TNBC remains controversial. Several studies have shown improved pCR rates with incorporation of platinum. However, long-term outcomes remain unknown. The routine use of platinum agents as part of neoadjuvant therapy for TNBC is not recommended for most patients (including *BRCA* mutation carriers), but it may be considered in select patients (such as those for whom achieving better local control is necessary). The use of platinum agents in the adjuvant setting is not recommended. If platinum agents are included in an anthracycline-based regimen, the optimal sequence of chemotherapy and choice of taxane agent is not established. Carboplatin may be used as part of the pembrolizumab regimen.

Eficacitate și siguranță clinică

KEYTRUDA este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. KEYTRUDA potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 de PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau alte celule din micromediul tumoral.

Efectul anti-angiogenic al lenvatinib (multi-ITK) în asociere cu efectul imunostimulator al pembrolizumab (anti-PD-1) are ca rezultat un micromediu tumoral cu activare mai mare a celulelor T, pentru a ajuta la depășirea rezistenței primare și dobândite la imunoterapie și poate îmbunătăți răspunsurile tumorale comparativ cu fiecare dintre tratamentele individuale. În modelele preclinice de murine, inhibitorii PD-1 împreună cu ITK au demonstrat o activitate anti-tumorală îmbunătățită comparativ cu oricare dintre medicamentele individuale.



Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, a fost investigată în studiul KEYNOTE-522, randomizat, dublu-orb, multicentric, placebo-controlat. În cazul în care a fost indicat, pacienții au efectuat radioterapie adjuvantă înainte de sau concomitent cu administrarea ca adjuvant a pembrolizumab sau placebo. Criteriile cheie de eligibilitate pentru acest studiu au fost TNBC local avansat, inflamator sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență (dimensiunea tumorii > 1 cm, dar ≤ 2 cm în diametru, cu afectare ganglionară sau dimensiunea tumorii > 2 cm în diametru, indiferent de afectarea ganglionară), indiferent de expresia tumorală PD-L1. Pacienții cu boală autoimună activă 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 pentru studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul afectării ganglionare (pozitiv comparativ cu negativ), dimensiunea tumorii (T1/T2 comparativ cu T3/T4) și alegerea administrării de carboplatină (administrată la interval de 3 săptămâni comparativ cu săptămânal). Pacienții au fost randomizați (în raport 2:1) pentru a li se administra prin perfuzie intravenoasă fie pembrolizumab, fie placebo:

- Patru cicluri de tratament neoadjuvant cu pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau placebo, în Ziua 1 a ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament, în asociere cu:
 - Carboplatină: ASC 5 mg/ml și minut la interval de 3 săptămâni, în Ziua 1 a ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament sau ASC 1,5 mg/ml și minut în fiecare săptămână, în Zilele 1, 8 și 15 ale ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament și
 - Paclitaxel 80 mg/m² în fiecare săptămână, în Zilele 1, 8 și 15 ale ciclurilor 1-4 ale schemei de tratament
- Urmate de patru cicluri suplimentare de tratament neoadjuvant cu pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau placebo, în Ziua 1 a ciclurilor 5-8 ale schemei de tratament, în asociere cu:
 - Doxorubicină 60 mg/m² sau epirubicină 90 mg/m² la interval de 3 săptămâni, în Ziua 1 a ciclurilor 5-8 ale schemei de tratament și
 - Ciclofosamidă 600 mg/m² la interval de 3 săptămâni, în Ziua 1 a ciclurilor 5-8 ale schemei de tratament
- După intervenția chirurgicală, au fost administrate 9 cicluri de tratament adjuvant cu pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni sau placebo.

Tratamentul cu pembrolizumab sau placebo a continuat până la finalizarea tratamentului (17 cicluri), progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, recurența bolii în faza adjuvantă sau apariția toxicității inacceptabile.

Un număr total de 1174 pacienți au fost randomizați. Caracteristicile populației din studiu au fost: vârsta mediană 49 ani (interval: 22 până la 80); 11% cu vârsta de 65 ani sau peste; 99,9% femei; 64% de rasă caucaziană;



20% asiatici, 5% de rasă neagră și 2% amerindieni sau nativi din Alaska; status de performanță ECOG de 0 (87%) și de 1 (13%); 56% au fost în pre-menopauză și 44% au fost în post-menopauză; 7% au prezentat tumoră primară 1 (T1), 68% T2, 19% T3 și 7% T4; 49% au prezentat afectare ganglionară 0 (N0), 40% N1, 11% N2 și 0,2% N3; 1,4% dintre pacienți au avut cancer mamar inflamator; 75% dintre pacienți au fost în general în Stadiul II și 25% au fost în Stadiul III.

Criteriile duble principale de evaluare a eficacității au fost rata răspunsului complet patologic (RCp) și supraviețuirea fără evenimente (SFE). RCp a fost definit ca absența cancerului invaziv la nivelul sânului și ganglionilor limfatici (ypT0/Tis ypN0) și a fost evaluat, din perspectiva patologului local, prin analiză oarbă la momentul intervenției chirurgicale definitive. SFE a fost definită ca intervalul de timp de la randomizare până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente: progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, recurența locală sau la distanță, afecțiune malignă primară suplimentară sau decesul din orice cauză. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a diferenței privind rata RCp la analiza primară pre-specificată a acestuia (n=602), ratele RCp au fost 64,8% (ÎI 95%: 59,9% - 69,5%) în brațul de tratament cu pembrolizumab și 51,2% (ÎI 95%: 44,1% - 58,3%) în brațul cu administrare placebo, cu o diferență asociată tratamentului administrat de 13,6% (ÎI 95%: 5,4% - 21,8%; Valoarea p 0,00055). Studiul a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă statistic a SFE la analiza pre-specificată a acestuia. Un criteriu secundar de evaluare a eficacității a fost SG. La momentul analizei SFE, rezultatele privind SG nu erau încă definitive (45% din evenimentele necesare pentru analiza finală). La o analiză intermediară pre-specificată, durata mediană a perioadei de monitorizare pentru toți pacienții a fost de 37,8 luni (interval: 2,7-48 luni).

Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-522

| Criteria final de evaluare | Pembrolizumab în asociere cu Chimioterapie/Pembrolizumab | Placebo în asociere cu Chimioterapie/Placebo |
|--|---|---|
| RCp (ypT0/Tis ypN0)* | n=669 | n=333 |
| Număr de pacienți cu RCp | 428 | 182 |
| Rata RCp (%) (ÎI 95%) | 64,0 (60,2 - 67,6) | 54,7 (49,1 - 60,1) |
| Diferență asociată tratamentului administrat (%), estimată (ÎI 95%)† | 9,2 (2,8 - 15,6) | |
| Valoarea p‡ | 0,00221 | |
| SFE§ | n=784 | n=390 |
| Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul | 123 (15,7%) | 93 (23,8%) |
| Rata SFE la 24 luni (ÎI 95%) | 87,8 (85,3 - 89,9) | 81,0 (76,8 - 84,6) |
| Risc relativ (ÎI 95%)¶ | 0,63 (0,48 - 0,82) | |
| Valoarea p# | 0,00031 | |
| SG^p | | |
| Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul | 80 (10,2%) | 55 (14,1%) |
| Rata SG la 24 luni (ÎI 95%) | 92,3 (90,2 - 94,0) | 91,0 (87,7 - 93,5) |
| Risc relativ (ÎI 95%)¶ | 0,72 (0,51 - 1,02) | |

* Pe baza unei analize finale pre-specificate a RCp (comparativ cu un nivel de semnificație de 0,0028)

† Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen, stratificată în funcție de statusul afectării ganglionare, dimensiunea tumorii și alegerea administrării de carboplatină

‡ Valoarea p unilaterală pentru testare. H0: diferența în % = 0 comparativ cu H1: diferența în % > 0

§ Pe baza unei analize intermediare pre-specificate a SFE (comparativ cu un nivel de semnificație de 0,0052)

¶ Pe baza modelului de regresie Cox utilizând metoda lui Efron de abordare a legăturii cu tratamentul drept covariată, stratificat în funcție de statusul afectării ganglionare, dimensiunea tumorii și alegerea administrării de carboplatină

Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de statusul afectării ganglionare, dimensiunea tumorii și alegerea administrării de carboplatină

^p La analiza intermediară, rezultatele privind SG nu au atins limita de eficacitate pre-specificată de 0,00085861 pentru semnificația statistică.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 14 decembrie 2022, consideră că **beneficiul real** al KEYTRUDA (pembrolizumab) *în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență, este important.*

Raportul HAS a identificat mai mulți comparatori: doxorubicinum, epirubicinum, paclitaxelum, docetaxelum, cyclophosphamidum.

În general, examinarea datelor din studiul KEYNOTE 522 evidențiază următoarele aspecte:

- adăugarea de pembrolizumab la chimioterapia neoadjuvantă, apoi continuată după intervenție chirurgicală ca monoterapie ca tratament adjuvant și-a demonstrat superioritatea într-un studiu randomizat în ceea ce privește răspunsul histologic complet (64,8% în grupul pembrolizumab față de 51,2% în grupul placebo) și supraviețuirea fără evenimente. (obiectiv co-primar) cu un HR de 0,63
- datele generale de supraviețuire sunt imature
- natura exploratorie a datelor privind calitatea vieții (obiectiv secundar fără control al riscului alfa) nu permite să se tragă nicio concluzie cu privire la acest efect.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Ghidul de evaluare publicat la data de 14 decembrie 2022 face următoarea recomandare: Keytruda/Pembrolizumab este recomandat, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, ca opțiune terapeutică în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar triplu negativ în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență sau local avansat, numai dacă compania furnizează pembrolizumab conform aranjamentului comercial.

Se așteaptă ca estimările cost-eficacitate să se încadreze în ceea ce NICE consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Deci, pembrolizumab este recomandat.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Raportul de evaluare elaborat de Scottish Medicines Consortium pentru medicamentul pembrolizumabum în indicația evaluată, este așteptat să fie publicat în data de 12 iunie 2023.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Concluzia addendum-ului A 22-119 din 25 noiembrie 2022 care completează evaluarea A22-63 este:

Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență, **beneficiul suplimentar nu este**



dovedit față de terapia comparativă. Terapia de comparație adecvată a fost considerată chimioterapia la recomandarea medicului și monitorizarea.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 27 ianuarie 2023 referitoare la terapia cu Pembrolizumab pentru pacienții adulți cu cancer mamar local avansat, triplu negativ sau cancer de sân triplu negativ în stadiu incipient, cu risc crescut de recidivă; terapie neoadjuvantă și adjuvantă prevede existența unui **indiciu de beneficiu terapeutic minor** comparativ cu chimioterapia conform indicațiilor medicului pentru tratament neoadjuvant, urmată de așteptare atentă după intervenție chirurgicală:

- Indiciu de avantaj suplimentar minor față de asocierea cu paclitaxel și carboplatină urmate de pembrolizumab în asociere cu doxorubicină sau epirubicină și ciclofosamidă (neoadjuvant) și pembrolizumab (adjuvant) versus paclitaxel și carboplatină urmată de Doxorubicină sau epirubicină și ciclofosamidă (neoadjuvant) și așteptare atentă (adjuvant);
- Un beneficiu suplimentar nu este dovedit față de asocierea cu chimioterapie, alta decât paclitaxel și carboplatin, urmată de pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, alta decât doxorubicină sau epirubicină și ciclofosamidă (neoadjuvant) și pembrolizumab (adjuvant) versus chimioterapie conform indicațiilor medicului pentru tratamentul neoadjuvant urmat de așteptare atentă după intervenție chirurgicală.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM este rambursat, pentru indicația „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență*” în **12** state, 11 membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Slovenia, Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, 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 aceuiași 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;

1. 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, 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 aceuiași 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 schemă 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."

La analiza comparatorilor posibili, solicitantul, a declarat că în HG 720/2008 actualizată nu sunt incluse DCI-uri care să îndeplinească criteriile ordinului 1353 din 30 iulie 2020 Anexa nr.1, art.1, lit.c) pentru indicația în asociere cu chimioterapie ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.

Ca tratament neoadjuvant, pembrolizumab se administrează în asociere cu carboplatină și paclitaxel, ulterior cu doxorubicină sau epirubicină și ciclofosfamidă.

Ca tratament adjuvant, pembrolizumab se administrează 200 mg la interval de 3 săptămâni, 9 cicluri după intervenția chirurgicală.

Ținând cont de faptul că terapiile menționate nu îndeplinesc criteriile Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c), DETM nu poate valida niciun comparator, în consecință nu se poate efectua analiza costurilor terapiei.



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/important din partea HAS | 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 | 15 |
| 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, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie | 20 |
| 3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă. | 0 |
| 4. Costurile terapiei | 0 |
| TOTAL | 65 |

6. 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 de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune 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.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

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 ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant după o intervenție chirurgicală, pentru tratamentul adulților cu cancer mamar triplu negativ local avansat sau în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență”.

Referințe bibliografice:

1. EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
2. RCP Keytruda (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157252/anx_157252_ro.pdf)
3. SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-na-m-tnbc-full-smc2538/>)
4. IQWIG addendum (https://www.iqwig.de/download/a22-119_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a22-63_v1-0.pdf)
5. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta851/resources/pembrolizumab-for-neoadjuvant-and-adjuvant-treatment-of-triplegenegative-early-or-locally-advanced-breast-cancer-pdf-82613547180997>)
6. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19887_KEYTRUDA_sein_triple_neg_adjuvant_PIC_EI_AvisDef_CT19887.pdf)
7. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5771/2022-12-15_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-830_BAnz.pdf)
8. Ghidurile ESMO de diagnostic, tratament și monitorizare a cancerului de sân ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31287-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31287-6/pdf))
9. Globocan (https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=20&ty)



[pe=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=globe&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=5&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D\)](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

10. Ghidurile NCCN de tratament (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
11. *HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată*
12. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac, actualizat*
1. *ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, actualizat*

Raport finalizat la data de 25.05.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu