



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

### **DCI: PEMBROLIZUMABUM**

#### **INDICAȚIE:**

**MONOTERAPIE PENTRU TRATAMENTUL DE PRIMĂ LINIE AL CARCINOMULUI PULMONAR, ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC), METASTATIC, LA ADULȚI ALE CĂROR TUMORI EXPRIMĂ PD-L1 CU UN SCOR TUMORAL PROPORȚIONAL (STP)  $\geq$  50%, FĂRĂ MUTAȚII TUMORALE EGFR SAU ALK POZITIVE**

Data depunerii dosarului	21.11.2016
Număr dosar	34059

**PUNCTAJ: 70**

---



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PEMBROLIZUMABUM

1.2. DC: KEYTRUDA 50 mg

1.3. Cod ATC: L01XC18

1.4. Data eliberării APP: 17.07.2016, extensie 31.01.2017

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme, Marea Britanie

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	50 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon x 50 mg

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed versiunea martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	8328.56 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	8328.56 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Keytruda 50mg [1]

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP $\geq$ 1% și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării KEYTRUDA.	2 mg/kg în perfuzie i.v. la fiecare 3 săptămâni, pentru NSCLC care a fost tratat anterior cu chimioterapie	Până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

*Testarea PD-L1 pentru pacienții cu NSCLC – se recomandă selectarea pacienților pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat*

### Vârșnici:

- în general, nu s-au raportat diferențe cu privire la siguranța sau eficacitatea medicamentului între pacienții vârstnici ( $\geq$  65 ani) și pacienții mai tineri (< 65 ani);
- nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți;

### 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;
- tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

### Melanom ocular

- datele privind siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la pacienții cu melanom ocular sunt limitate;
- pacienții cu scorul statusului de performanță ECOG  $\geq$  2 au fost excluși din studiile clinice.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.



## **2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

### **2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial în 3 mai 2017 raportul de evaluare [2] pentru medicamentul pembrolizumabum, indicat „în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP  $\geq 1\%$  și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înainte administrării KEYTRUDA”.

#### **Necesitatea medicală**

Cancerul pulmonar ocupă locul al doilea, ca frecvență în Franța, fiind diagnosticat în mod curent la bărbați, respectiv locul 3 dintre cancerurile identificate la femei. Este principala cauză de deces la bărbații cu vârsta cuprinsă între 45 și 64 de ani și prima cauză de mortalitate datorată cancerului în întreaga populație.

Este o boală gravă care afectează prognosticul vital, depistată la un număr semnificativ de pacienți (39 500 cazuri nou-diagnosticate în Franța). Cancerul pulmonar cu celule non-mici (NSCLC) reprezintă aproape 85% din totalul cancerelor pulmonare. Prezintă două tipuri histologice majore:

- ✓ carcinomul cu celule scuamoase (15-25% din cazuri),
- ✓ carcinoame cu celule non-scuamoase (75-85% din cazuri, inclusiv: adenocarcinoamele și carcinoamele celule mari).

Managementul NSCLC are la bază terapia sistemică. Tratamentul standard este terapia combinată: o sare de platină (cisplatină sau dacă aceasta este contraindicată, carboplatină) în asociere cu gemcitabină, taxani (docetaxel și paclitaxel), vinorelbina sau pemetrexed pentru tipul non-scuamos. În a doua linie, se folosește tratamentul cu un medicament care nu a fost utilizat inițial în asociere cu un derivat de platină: erlotinib sau nivolumab, acesta din urmă dovedindu-și eficacitatea prin determinarea unei supraviețuiri globale superioare comparativ cu docetaxel.

Recidivele sunt frecvente iar supraviețuirea globală mediană este sub un an. Prin urmare, necesitatea terapeutică este parțial acoperită.

#### **Medicamente comparator, relevante în practica clinică din Franța**

În funcție de tipul neoplasmului pulmonar următoarele medicamente sunt utilizate în practica medicală ca a doua linie terapeutică:

✚ în lipsa mutațiilor tumorale EGFR și ALK

❖ chimioterapice

- gemcitabina – antimetabolit antipirimidinic, indicat în tratamentul cancerului bronșic cu celule non-mici, local avansat sau metastatic; beneficiu terapeutic important; beneficiul adițional nu a fost determinat;
- docetaxel- taxan, indicat în tratamentul cancerului bronșic cu celule non-mici, local avansat sau metastatic, după eșecul chimioterapiei; în asociere cu cisplatina este utilizat în cancerul bronșic cu celule non-mici, nerezecabil, local avansat sau metastatic la pacienții care nu au primit anterior, chimioterapie; beneficiul terapeutic este important; beneficiul suplimentar este minor (ASMR IV) în asociere cu cisplatină comparativ cu vinorelbina+cisplatină;



- vinorelbina- chimioterapic, indicat în carcinomul pulmonar cu celule non-mici prezintă beneficiu terapeutic important; beneficiul adițional nu a fost determinat;
- pemetrexed, antimetabolit, analog al acidului folic, indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților diagnosticați cu cancer bronșic cu celule non-mici, local avansat sau metastatic care au primit anterior, chimioterapie; beneficiu terapeutic important; nu prezintă beneficiu adițional (ASMR V),
- ❖ inhibitori de tirozin-kinază
  - erlotinib este indicat în tratamentul formelor local-avansate sau metastatice de cancer pulmonar NSCLC, după eșecul a cel puțin unei scheme de chimioterapie; beneficiu terapeutic este important, iar beneficiu suplimentar, nu a fost identificat, ca terapie de linia a doua și a fost considerat minor în a treia linie de tratament,
- ❖ imunoterapie
  - nivolumab este indicat în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu cancer pulmonar non-microcelular NSCLC cu celule scuamoase sau non-scuamoase, local avansat sau metastatic după o chimioterapie anterioară; beneficiu terapeutic este important și a fost determinat un beneficiu suplimentar, ASMR III, respectiv IV (celule non-scuamoase), comparativ cu docetaxel,
- ✚ în prezența mutațiilor tumorale EGFR sau ALK
  - ❖ inhibitori de tirozin-kinază
    - gefitinib este indicat în tratamentul cancerului pulmonar NSCLC local avansat sau metastatic care prezintă mutații EGFR; beneficiu terapeutic este important dar nu prezintă beneficiu adițional (datele prezentate sunt limitate),
    - ceritinib este indicat în tratamentul cancerului pulmonar NSCLC avansat ALK pozitiv, pentru pacienții adulți tratați anterior cu crizotinib; beneficiu terapeutic este important, beneficiu adițional, minor ASMR IV, comparativ cu chimioterapia administrată în linia a treia terapeutică,
    - erlotinib este indicat în tratamentul formelor local-avansate sau metastatice de cancer pulmonar NSCLC, după eșecul a cel puțin unei scheme de chimioterapie; beneficiu terapeutic este important, iar beneficiu suplimentar, nu a fost identificat, ca terapie de linia a doua și a fost considerat minor în a treia linie de tratament,

#### **Analiza informațiilor disponibile privind eficacitatea și siguranța medicamentului pembrolizumab**

Siguranța și eficacitatea medicamentului pembrolizumab au fost investigate prin studiul clinic KEYNOTE-010, multicentric, deschis, controlat, în care s-a urmărit evaluarea tratamentului în NSCLC forma avansată, la pacienți tratați anterior cu chimioterapie care conține săruri de platină.

Pacienții au fost investigați în vederea determinării expresiei PD-L1 și a scorului STP  $\geq 1\%$  (a fost utilizat kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM). Bolnavii cu mutație de activare a EGFR sau translocăție ALK au prezentat, de asemenea, progresia bolii la utilizarea tratamentului aprobat pentru aceste mutații înainte de a li se administra pembrolizumab.

Randomizarea s-a realizat în raport 1:1:1 pentru cele 3 brațe:

- ✓ pembrolizumab 2 mg/kg (n=344) la fiecare 3 săptămâni,
- ✓ pembrolizumab 10 mg/kg (n=346) la fiecare 3 săptămâni,
- ✓ docetaxel într-o doză de 75 mg/m<sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni (n=343), până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.



Studiul a **exclus** pacienții care prezentau:

- boli autoimune,
- o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare,
- expunere la doze de radiații toracice de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare.

Studiul a fost inițiat în 28 august 2013, data la care a fost recrutat primul pacient; perioada de înrolare s-a încheiat în 27 februarie 2015 (data includerii ultimului pacient). Analiza finală a fost programată în 30 septembrie 2015. Monitorizarea se va încheia în martie 2020.

Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la fiecare 9 săptămâni.

**Criterii de includere:**

- vârsta  $\geq 18$  ani,
- diagnostic de cancer pulmonar NSCLC confirmat histologic sau citologic cu cel puțin o leziune măsurabilă definită în baza criteriilor RECIST versiunea 1.1,
- tumori PD-L1 pozitive ( $TPS \geq 1\%$ ) identificate în urma unui test de imunohistochimie (IHC) care a utilizat clona anti-PD-L1 22C3,
- progresie a bolii confirmată radiologic, conform criteriilor RECIST v.1.1., după cel puțin două cicluri de tratament sistemic cu derivați de platină pentru stadiile IIIB/IV sau patologie recurentă
  - ✓ pacienți cu mutație EGFR și progresia bolii după un inhibitor de tirozin-kinază: erlotinib, gefitinib sau afatinib, administrat separat de dubla terapie cu un derivat de platină (indiferent de ordinea terapierilor),
  - ✓ pacienți cu translocare ALK și progresia bolii după crizotinib, administrat separat de dubla terapie cu un derivat de platină (indiferent de ordinea terapierilor),
- speranța de viață de cel puțin 3 luni,
- status de performanță ECOG 0 sau 1,
- lipsa metastazelor cerebrale active.

**Obiective principale:**

- supraviețuirea globală, SG, definită ca perioada cuprinsă între randomizare și deces, indiferent de cauză,
- supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) definită ca perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii sau deces, indiferent de cauză. Progresia bolii a fost evaluată de un comitet independent (CRI), conform criteriilor RECIST v.1.1.

**Obiective secundare:**

- rata de răspuns global, definită ca procentul pacienților care au obținut un răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP),
- durata răspunsului, definită ca perioada cuprinsă între data primului răspuns documentat (RC sau RP) și data progresiei radiologice sau deces; pentru pacienții la care boala nu a progresat și care au fost în viață la data analizei intermediare s-a considerat data ultimei evaluări tumorale; acest obiectiv a fost evaluat de CRI.

**Obiective exploratorii:** calitatea vieții evaluată prin chestionare completate de pacienți

- EORTC QLQ-C30 (evaluează calitatea vieții pacienților diagnosticați cu cancer),
- EORTC QLQ-LC31 (evaluează în mod specific calitatea vieții pacienților diagnosticați cu cancer bronhopulmonar).



### Rezultatele studiului clinic Keynote-010

1034 pacienți au fost randomizați în 3 brațe de tratament:

- 344 în grupul pembrolizumab 2 mg/kg,
- 346 în grupul pemrolizumab 10mg/kg,
- 343 în grupul docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>.

Tabelul nr. I – Rezultatele studiului clinic Keynote-010. Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 2 mg/kg sau 10 mg/kg la fiecare 3 săptămâni, la pacienții tratați anterior

Criteria final	Pembrolizumab 2 mg/kg la fiecare 3 săptămâni	Pembrolizumab 10 mg/kg la fiecare 3 săptămâni	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> la fiecare 3 săptămâni
<b>STP ≥ 1%</b>			
Număr de pacienți	344	346	343
<b>SG</b>			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Risc relativ* (II 95%)	0,71 (0,58 - 0,88)	0,61 (0,49 - 0,75)	---
Valoarea p <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	10,4 (9,4 - 11,9)	12,7 (10,0 - 17,3)	8,5 (7,5 - 9,8)
<b>SFP<sup>§</sup></b>			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Risc relativ* (II 95%)	0,88 (0,73 - 1,04)	0,79 (0,66 - 0,94)	---
Valoarea p <sup>†</sup>	0,068	0,005	---
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	3,9 (3,1 - 4,1)	4,0 (2,6 - 4,3)	4,0 (3,1 - 4,2)
<b>Rata globală de răspuns<sup>†</sup></b>			
RGR % <sup>†</sup> (II 95%)	18% (14 - 23)	18% (15 - 23)	9% (7 - 13)
<b>Durata răspunsului<sup>†,§,¶</sup></b>			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (0,7+ - 20,1+)	Nu a fost atinsă (2,1+ - 17,8+)	6,2 (1,4+ - 8,8+)
% răspuns persistent	73%	72%	34%
<b>STP ≥ 50%</b>			
Număr de pacienți	139	151	152
<b>SG</b>			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Risc relativ* (II 95%)	0,54 (0,38 - 0,77)	0,50 (0,36 - 0,70)	---
Valoarea p <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	14,9 (10,4 - NA)	17,3 (11,8 - NA)	8,2 (6,4 - 10,7)
<b>SFP<sup>§</sup></b>			
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Risc relativ* (II 95%)	0,58 (0,43 - 0,77)	0,59 (0,45 - 0,78)	---
Valoarea p <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	5,2 (4,0 - 6,5)	5,2 (4,1 - 8,1)	4,1 (3,6 - 4,3)
<b>Rata globală de răspuns<sup>†</sup></b>			
RGR % <sup>†</sup> (II 95%)	30% (23 - 39)	29% (22 - 37)	8% (4 - 13)
<b>Durata răspunsului<sup>†,§,¶</sup></b>			
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (0,7+ - 16,8+)	Nu a fost atinsă (2,1+ - 17,8+)	8,1 (2,1+ - 8,8+)
% răspuns persistent	76%	75%	33%







pembrolizumab (HR=0,71, CI95% [0,58;0,88], p=0.00076).

În subgrupul cu STP≥50%, mediana supraviețuirii globale a fost 14,9 luni pentru pembrolizumab comparativ cu 8,2 luni pentru docetaxel, ceea ce înseamnă un câștig absolut de 6,7 luni în favoarea pembrolizumabului (HR=0,54, CI95% [0,38;0,77], p=0.00024).

Supraviețuirea fără progresia bolii:

- nu a fost diferită pentru pembrolizumab 2mg/kg comparativ cu docetaxel: 3,9 luni versus 4 luni, HR=0,88, CI95% [0,73;1,04],
- în subgrupul STP ≥ 50% mediana SFP a fost 5,2 luni în grupul pembrolizumab 2mg/kg versus 4,1 luni în grupul docetaxel, respectiv un câștig absolut de 1,1 luni (HR=0,58, CI95% [0,43;0,77], p=0.00009).

Rezultatele privind criteriile secundare:

- 18% răspuns global pentru pacienții cu STP≥1% în brațul pembrolizumab 2mg/kg versus 9,3% în brațul docetaxel (p=0,00006),
- durata până la obținerea răspunsului a fost similară (în jur de 65 de zile) pentru pembrolizumab 2mg/kg și docetaxel,
- durata mediană a răspunsului a fost 6,2 luni pentru docetaxel în subgrupul STP≥1%, 8,1 luni în subgrupul ≥50% și nu a fost atinsă în grupul tratat cu pembrolizumab.

Principalele evenimente adverse cauzate de tratamentul cu pembrolizumab au fost distiroidia (11,8% versus 1,3% după docetaxel) și pneumopatia inflamatorie (4,7% versus 1,9% după docetaxel).

Datorită design-ului deschis, informațiile privind calitatea vieții nu au permis atingerea unei concluzii viabile pentru acest criteriu.

### **Concluzii ale experților HAS**

**Beneficiul terapeutic** pentru medicamentul pembrolizumab, indicat „*în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP ≥ 1% și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie*” este **important**.

Considerând informațiile prezentate, **beneficiul terapeutic adițional** a fost considerat **minor (ASMR IV)**:

- 1,9 luni, câștig absolut, în termeni de supraviețuire globală pentru pembrolizumab versus docetaxel dar fără ameliorarea supraviețuirii fără progresia bolii,
- lipsa datelor necesare realizării unei analize statistice robuste privind eficacitatea pembrolizumab în subgrupuri cu o expresie a PD-L1 de 1-49 și ≥ 50%,
- design-ul deschis al studiului care ar fi putut influența rezultatele, și nu permite să studiul datelor referitoare la calitatea vieții.

Pembrolizumab este o opțiune terapeutică pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm pulmonar NSCLC local avansat sau metastatic cu scor STP ≥ 1, după eșecul chimioterapiei administrate anterior. În lipsa datelor comparative, poziția pembrolizumab față de nivolumab nu este cunoscută.

## **2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate**

### **2.2.1. NICE**

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a evaluat medicamentul cu DCI Pembrolizumab indicat ca opțiune pentru: „*tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), local avansat sau metastatic, PD-L1 pozitiv, la pacienții adulți tratați cu cel puțin o schemă de chimioterapie (și tratament țintit dacă prezintă tumori*





EGFR sau ALK pozitive) cu condiția ca tratamentul cu pembrolizumab să fie întrerupt după 2 ani de terapie, dacă nu se înregistrează progresia bolii.

Considerăm că această precizare nu reprezintă o restricție a indicației din RCP-ul aprobat la nivel centralizat.

Neoplasmul pulmonar NSCLC local avansat sau metastatic prezintă o prognoză slabă și este o afecțiune debilitantă cu multe simptome dureroase. De aceea ameliorarea calității vieții și prelungirea, chiar redusă, a duratei de viață sunt elemente foarte importante pentru acești pacienți.

Tratamentul standard este terapia cu derivați de platină pentru boala care nu este EGFR-TK pozitivă, urmată de docetaxel sau docetaxel + nintedanib (în funcție de histologie). Docetaxelul determină reacții adverse severe.

Pembroizumab nu necesită premedicație, fiind în general bine tolerat. Un procent redus de pacienți au raportat reacții adverse imune după pembrolizumab: iritații, colite.

Comparativ cu docetaxelul, pembrolizumabul a determinat un câștig semnificativ statistic în termeni de la supraviețuire globală.

S-a considerat că pembrolizumabul a fost poziționat corespunzător în schema terapeutică, ca opțiune pentru pacienții tratați anterior cu 2 sau 3 tratamente, ca alternativă la docetaxel sau docetaxel + nintedanib. Comparația indirectă a pembrolizumabului cu nintedanib și docetaxel nu a fost considerată robustă datorită diferențelor observate între populațiile incluse în studiile clinice. Populația din Keynote 010 poate fi generalizată în practica clinică din Regatul Unit.

În baza rezultatelor studiului clinic Keynote 010 s-a considerat că pembrolizumab prezintă un beneficiu important referitor la prelungirea supraviețuirii pacienților diagnosticați cu NSCLC local avansat sau metastatic ale căror tumori exprimă PD-L1: mediana SG=10.5 luni pentru pembrolizumab comparativ cu 8.6 luni pentru docetaxel.

Experții evaluatori au precizat că există incertitudine cu privire la următoarele aspecte:

- numărul pacienților care au continuat tratamentul după progresia bolii,
- costurile tratamentului și cele administrative care nu au fost incluse în analiza companiei,
- lipsa dovezilor conform cărora, după 52 de săptămâni se pot extrapola datele și obține curbe Kaplan-Meier,
- scorul ICER care nu mai este influențat de data întreruperii studiului în modelul supraviețuirii globale,
- durata efectului după întreruperea terapiei cu pembrolizumab,
- nr. pacienților monitorizați pentru documentarea progresiei bolii.

Scorul ICER este influențat de continuarea tratamentului după întreruperea acestuia. Intervalul estimat de companie este £ 61 954 - £ 44 490 per QALY câștigat. S-a precizat că luând în considerare incertitudinile și durata terapiei, de maximum 2 ani, scorul ICER plauzibil va fi sub pragul de cost-eficacitate stabilit în cadrul sistemului de sănătate britanic.

Comitetul a concluzionat că pembrolizumab este o opțiune terapeutică importantă și nu prezintă beneficii suplimentare care să nu fie incluse în analiza economică.

Prețul medicamentului pembrolizumab a fost negociat între compania Merck Sharp & Dohme și Departamentul de Sănătate în baza unei Scheme de Acces pentru Pacienți, prin aplicarea unui discount simplu, confidențial, la prețul de distribuție sau cel cu ridicata.



### 2.2.2. SMC

Medicamentul pembrolizumab administrat pentru *tratarea* *carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), local avansat sau metastatic, la pacienții adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 și au primit anterior cel puțin un regim chimioterapic a fost acceptat în vederea rambursării* [4] în Scoția, cu condiția ca durata terapiei să nu depășească 2 ani.

Considerăm că această restricție poate fi reglementată prin protocolul terapeutic, nefiind, în fapt o restrângere a indicației aprobate prin RCP-ul produsului.

#### **Informații privind eficacitatea medicamentului pembrolizumab**

Pembrolizumab 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, implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. Pembrolizumab potențează răspunsurile celulelor T și facilitează activitatea anti-tumorală mediată prin mecanism inum.

Studiul clinic care a stat la baza evaluării a fost Keynote- 010, descris anterior în raport.

Trecerea din brațul tratat cu docetaxel în cel cu pembrolizumab nu a fost permisă. Stratificarea s-a realizat în funcție de:

- statusul de performanță ECOG 0 sau 1,
- regiune – Asia de Est sau alta,
- înrolarea a 441 pacienți
- scorul PD-L1 STP 1% până la 49% versus  $\geq 50\%$ .

Analiza intermediară din martie 2016 a semnalat că supraviețuirea timp de 18 luni în populația totală inclusă în studiul clinic a fost de 37% pentru pembrolizumab 2mg/kg și 24% pentru docetaxel. În subgrupul STP  $\geq 50\%$ , ratele de supraviețuire au fost 46% versus 24%.

Rata de răspuns obiectiv a fost considerată statistic semnificativă ( $p=0.0005$ ): 18% în brațul tratat cu pembrolizumab 2mg/kg și 9.3% în brațul cu docetaxel. În subgrupul STP  $\geq 50\%$ , diferența a fost semnificativ mai mare RRO=30% vs. 7.9%,  $p<0,0001$ .

Durata mediană a răspunsului a fost de 6 luni în populația tratată cu docetaxel și 8 luni în subgrupul STP  $\geq 50\%$ ; pentru pembrolizumab nu a fost atinsă.

Referitor la calitatea vieții, schimbarea din perioada inițială până în săptămâna 12 privind statusul de sănătate (măsurat prin chestionarul EORTC QLQ-C30) în toate grupurile de tratament a fost sub pragul minim semnificativ clinic, de 10 puncte. Din perspectiva calității vieții diferența dintre pembrolizumab și docetaxel nu a fost semnificativă.

#### **Informații privind siguranța tratamentului cu pembrolizumab**

Evenimente adverse cauzate de tratament au fost raportate de 63% dintre pacienții randomizați să primească pertuzumab 2 mg/kg și 81% dintre cei care au urmat tratament chimioterapic. Reacții adverse de grad 3, 4 sau 5 au fost identificate la 13% dintre pacienții tratați cu pertuzumab și 35%a dintre cei care au primit chimioterapie. 4.4% versus 10% dintre cazurile tratate cu pembrolizumab și docetaxel au necesitat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse de grad  $\geq 3$  care pot afecta viața pacienților au fost:

- astenie (1.2% vs. 3.6%),



- diaree (0.6% vs. 2.3%),
- neutropenie de grad 3 până la 5 (0 cazuri vs. 12%).

### **Informații privind eficacitatea clinică**

Rezultatele studiului clinic Keynote 010 arată că pembrolizumab a determinat o ameliorare statistic semnificativă a supraviețuirii globale HR=0.71. Mediana supraviețuirii globale a crescut cu 1.9 luni. Nu s-a observat o ameliorare statistic semnificativă a SFP. În subgrupul pacienților cu boală avansată care exprimă puternic PD-L1 (STP  $\geq$  50%) pembrolizumabul a demonstrat un beneficiu semnificativ; mediana supraviețuirii globale a crescut cu 6.7 luni iar SFP a fost ameliorată.

Analizele de subgrup au demonstrat un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu patologie non-scuamoasă și un beneficiu terapeutic pentru cei cu celule scuamoase.

Calitatea vieții a fost evaluată prin diferite metode validate și nu s-au constatat diferențe semnificative între grupurile de tratament.

Un procent considerabil dintre pacienți, 13% au abandonat studiul clinic anterior primei doze de docetaxel, consecință a design-ului deschis. Aceștia ar fi putut influența rezultatele privind supraviețuirea globală.

Pacienții cu metastaze cerebrale active au fost excluși din studiul clinic Keynote 010 iar 14% până la 16% dintre pacienți au prezentat metastaze cerebrale stabile.

Nu există date pentru compararea pembrolizumabului cu cel mai bun tratament de susținere.

În sprijinul modelului economic propus, compania solicitantă a desfășurat o meta-analiză Bayesiană pentru pembrolizumab, docetaxel și nintedanib în asociere cu docetaxel la pacienți cu adenocarcinom. Au fost incluse două studii Keynote 010 și LUME-LUNG1. S-au comparat rezultatele privind SFP, SG, întreruperea tratamentului datorită reacțiilor adverse, procentul de pacienți care au raportat reacții adverse de grad 3 sau 4.

Rezultatele analizei au indicat că pembrolizumab poate fi mai bine tolerat decât nintedanib în asociere cu docetaxel iar eficacitatea este similară în ceea ce privește SFP și SG.

### **2.2.3. IQWIG/G-BA**

Comitetul Federal (G-BA) a solicitat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) analiza beneficiului terapeutic pentru medicamentul pembrolizumab, în conformitate cu § 35a SGB V.

Comparatorii relevanți pentru practica clinică din Germania sunt:

1. docetaxel, pemetrexed (cu excepția histologiei scuamoase) sau nivolumab (în prezența histologiei scuamoase) pentru pacienții la care aceste medicamente sunt indicate,
2. cel mai bun tratament suportiv, în celelalte situații (SP ECOG 4,3 sau 2).

Studiul clinic care a stat la baza analizei a fost Keynote 010.

Rezultatele obținute în primul caz:

- ✚ mortalitate – diferență statistic semnificativă în favoarea pembrolizumabului comparativ cu docetaxelul în ceea ce privește SG; există o indicație de beneficiu suplimentar pentru pembrolizumab versus docetaxel,
- ✚ morbiditate



- ❖ simptomatologie – scale ale simptomelor conform instrumentelor Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului (EORTC) chestionarele: QLQ-C30, QLQ-LC13; perioada de timp până la deteriorare
  - astenie – nu a existat o diferență semnificativă; nu a fost dovedit un beneficiu adițional pentru pembrolizumab comparativ cu docetaxel,
  - alopecie, neuropatie periferică – a existat un indiciu de beneficiu adițional în favoarea pembrolizumabului,
  - alte simptome – nu s-a determinat o diferență semnificativă pentru pembrolizumab versus docetaxel,
- ❖ starea de sănătate – nu au existat diferențe semnificative între grupurile de tratament; beneficiul adițional nu a fost demonstrat
- ✚ evenimente adverse
  - ❖ evenimente adverse – nu s-au înregistrat diferențe semnificative între grupurile de tratament; nu a fost determinat un beneficiu adițional pentru pembrolizumab,
  - ❖ evenimente adverse severe (grad CTCAE  $\geq 3$ ) – rezultate semnificativ statistice în favoarea pembrolizumabului; există un indiciu de afectare redusă după pembrolizumab comparativ cu docetaxel,
  - ❖ evenimente adverse specifice
    - imunologice – indiciu de afectare mai mare după pembrolizumab comparativ cu docetaxel,
    - alte reacții adverse – pembrolizumabul afectează organismul mai puțin decât docetaxelul
      - gastrointestinale,
      - SNC,
      - cutanate și subcutanate,
      - infecții și infestări (grad CTCAE  $\geq 3$ ),
      - hematologice și limfatice.

În a doua situație nu au fost disponibile date pentru evaluarea beneficiului terapeutic la pacienții adulți cu neoplasm bronho-pulmonar NSCLC local avansat sau metastatic ale căror tumori exprimă PD-L1 și au urmat tratament cu cel puțin o schemă chimioterapică. Nu a fost determinat un beneficiu suplimentar pentru pembrolizumab comparativ cu cea mai bună terapie suportivă.

În concluzia raportului se consemnează că pentru pacienții adulți diagnosticați cu NSCLC local avansat sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP  $\geq 1\%$  și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie **pembrolizumabum** prezintă un **beneficiu suplimentar considerabil** față de terapia comparator adecvată.

Comitetul Federal va decide asupra beneficiului suplimentar. Pe site-ul oficial al G-BA nu este publicat un raport de evaluare pentru pembrolizumab.

### **3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE**

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Pembrolizumab este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene, în Norvegia și Elveția: Austria, Belgia, Bulgaria,



Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Suedia, Spania și Ungaria.

#### **4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI**

Ghidul ESMO recomandă ca strategia terapeutică în neoplasmul pulmonar NSCLC avansat, metastatic să țină seama de caracteristicile histologice ale pacienților, patologia moleculară, vârstă, statusul de performanță, comorbidități și epreferințele pacientului [6].

Terapia sistemică trebuie administrată tuturor pacienților aflați în stadiul IV cu status de performanță 0-2 [I, A].

- ❖ terapii de linia întâi, pentru patologia EGFR și ALK- negativă
  - chimioterapia în NSCLC stadiu IV pentru pacienții care nu prezintă comorbidități majore și status de performanță 0-2 [I, A],
  - dublete cu săruri de platină sunt recomandate în NSCLC stadiul IV, dacă nu există contraindicații la compușii de platină [I, A]; 4 cicluri cu dublete chimioterapice pe bază de platină urmate de monoterapie cu toxicitate redusă pentru menținere [I, A],
  - cisplatina este medicația de elecție pentru tumori nescuamoase și pacienți tratați cu scheme de generația a treia [I, B],
  - albumin-paclitaxel + carboplatină (nab-PC), dacă există un risc crescut de neurotoxicitate, hipersensibilitate la paclitaxel, identificată anterior sau contraindicații pentru premedicația standard cu paclitaxel [I,B],
  - săruri de platină în asociere cu un agent citotoxic de generația a treia (gemcitabină, vinorelbină, taxan) pentru NSCLC avansat cu celule scuamoase [I, A],
  - necitumumab + gemcitabină și cisplatină reprezintă o opțiune de tratament în NSCLC avansat cu celule scuamoase care exprimă EGFR depistat prin testul IHC [I,B; ESMO-MCBS v1.0 score: 1],
  - pemetrexed este preferabil gemcitabinei sau docetaxelului la pacienții cu tumori non-scuamoase [II, A]; utilizarea pemetrexedului este restricționată în NSCC în orice linie de tratament [I, A],
  - bevacizumab + alte chimioterapii pe bază de platină, pentru pacienți eligibili cu NSCC și status de performanță 0-1 [I,A],
- ❖ status de performanță SP  $\geq 2$ 
  - SP=2, chimioterapia prelungeste supraviețuirea și ameliorează calitatea vieții, comparativ cu cel mai bun tratament suportiv [I, B],
  - chimioterapia cu carboplatină, pentru SP 2 [II, A],
  - gemcitabina, vinorelbina și docetaxelul sunt opțiuni terapeutice [I, B],
  - tratamentul suportiv trebuie administrat pacienților cu SP 3-4 [II, B],
- ❖ pacienții vârstnici
  - chimioterapia cu carboplatină este recomandată pentru pacienți de 70-89 ani, cu SP 0-2 și funcționarea adecvată a organelor [I, B],
  - dacă pacienții nu sunt eligibili pentru dubletul chimioterapic, chimioterapia cu un singur agent rămâne standardul terapeutic [I, B]
- ❖ tratamentul de menținere, pentru pacienții cu SP 0-1 după chimioterapia de primă linie
  - continuarea tratamentului cu pemetrexed trebuie luată în considerare dacă boala se află sub control după 4 cicluri de cisplatină-pemetrexed [I, A],
  - erlotinib pentru pacienții cu NSCLC local avansat sau metastatic cu mutații EGFR [I, B],





- ❖ tratamentul de linia a doua în afecțiunea EGFR sau ALK negativă
  - tratamentul de linia a doua trebuie administrat dacă se constată progresie clinică sau radiologică după prima linie terapeutică [I, A],
  - pemetrexed numai pentru forma cu celule non-scuamoase,
  - docetaxel [I, B],
  - nivolumab 3mg/kg la fiecare 2 săptămâni este recomandat la pacienții pretratați cu NSCLC avansat cu celule scuamoase [I, A],
  - nivolumab + docetaxel dacă există tumori PD-L1 pozitive [I, B]; dubla terapie a fost administrată și dacă există tumori PD-L1 negative, cu un profil de toxicitate favorabil pentru nivolumab [II, A]
  - nintedanib + docetaxel, în adenocarcinom dacă se înregistrează progresia bolii în primele 9 luni după prima linie de chimioterapie [II, B],
  - ramucirumab + docetaxel, dacă se înregistrează progresia bolii după tratamentul de linia întâi și SP este 0-2 [I, B],
  - pembrolizumab 2mg/kg la fiecare 3 săptămâni pentru pacienții pretratați cu chimioterapie pe bază de platină tipul scuamos sau nescuamos, avansat cu exprimare PD-L1 [II, C],
  - erlotinib dacă chimioterapia nu este recomandată și statusul EGFR nu este cunoscut sau există EGFR WT [II, C],
  - afatinib NSCLC cu celule scuamoase, dacă chimioterapia nu este recomandată, EGFR nu este cunoscut sau există EGFR WT și SP 0-2 [II, C]
- ❖ tumori cu mutație EGFR activatoare
  - terapia de primă linie
    - inhibitorii de tirozin kinază EGFR TKI reprezintă standardul terapeutic: erlotinib, gefitinib sau afatinib [I, A] și în prezența mutației EGFR cu SP 3-4 [II, A],
    - chimioterapia cu săruri de platină poate fi continuată până la 4 cicluri, urmată de tratament de întreținere cu EGFR TKI pentru pacienții la care boala se află sub control [I, A],
  - progresia bolii
    - dacă se observă progresia bolii rebiopsia tisulară este necesară pentru a evidenția mutația EGFR T790M, relevantă în strategia terapeutică; o alternativă a biopsiei tisulare poate fi biopsia de lichid [III, A],
    - osimertinib este recomandat dacă există mutația EGFR T790M și se înregistrează rezistență la terapia EGFR TKI [III, A],
    - dubla chimioterapie pe bază de platină este tratamentul standard dacă o nouă biopsie nu este fezabilă sau mutația EGFR T790M nu este detectată și boala progresează după EGFR TKI,
- ❖ tumori ALK pozitive
  - terapia de primă linie
    - crizotinib [I, A],
  - progresia bolii după ALK TKI
    - ceritinib (inhibitor ALK de generația a doua), [I, A],
    - alectinib.



### CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Terapia standard de primă linie în cancerul pulmonar non-microcelular avansat, inoperabil sau este reprezentată de chimioterapie; aceasta este citotoxică și prezintă rezultate reduse în ceea ce privește supraviețuirea:

1. gemcitabina administrată:
  - în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienții cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat loco-regional sau metastazat,
  - ca monoterapie, reprezintă o opțiune terapeutică pentru pacienții vârstnici sau care prezintă indice de performanță 2,
2. paclitaxel în asociere cu cisplatina, este indicat pentru tratamentul carcinomului bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici (NSCLC), la pacienții cărora nu li se vor efectua intervenții chirurgicale curative și/sau radioterapie indicat în cancerul pulmonar cu celule altele decât celule mici, avansat local sau metastatic,
3. docetaxel este indicat în tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat
  - după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta,
  - în asociere cu cisplatină, pentru forma nerezecabilă, avansată local regională sau metastazată, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

Alte scheme terapeutice care prezintă protocoale aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1301/2008, în vigoare, cuprind următoarele medicamente:

- 1) bevacizumabum
  - în asociere cu chimioterapia cu săruri de platină este indicat în tratamentul de linia întâi al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) avansat, inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase,
  - în asociere cu erlotinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar NSCLC avansat, inoperabil, metastatic sau recurent cu mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)
- 2) erlotinibum
  - tratament de primă linie în NSCLC local avansat sau metastatic, cu mutație activatoare EGFR,
  - tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie,
  - tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, indiferent de statusul mutațional EGFR, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim chimioterapic anterior
- 3) gefitinibum indicat în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici – NSCLC, avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK,
- 4) afatinibum indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare a genei EGFR,
- 5) pemetrexed



- în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie în cancerul pulmonar NSCLC local avansat sau metastatic care prezintă o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase,
  - ca monoterapie în terapia de linia a doua pentru NSCLC local avansat sau metastatic, cu o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase,
  - ca monoterapie în tratamentul de întreținere pentru NSCLC local avansat sau metastatic, cu o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase, la pacienții a căror boală nu a progresat după chimioterapia cu săruri de platină
- 6) crizotinibum indicat în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv).

Compania solicitantă a propus docetaxelum și pemetrexedum ca medicamente comparator relevante pentru pembrolizumabum. Pemetrexedum utilizat ca monoterapie în terapia de linia a doua se adresează unui anumit populațional: *altă histologie decât cea cu celule scuamoase*. Considerăm pembrolizumab nu respectă definiția comparatorului conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

#### **Pembrolizumabum**

**Keytruda 50 mg (Merck sharp & Dohme)** este condiționată într-un flacon care conține 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 8328.56 lei.

Conform RCP, doza recomandată de pembrolizumab în NSCLC tratat anterior cu chimioterapie este 2 mg/kg în perfuzie i.v. la fiecare 3 săptămâni.

Costul anual al terapiei pentru un pacient adult cu greutate de 70kg este: 24 985,68 lei/an (sunt necesare 140 mg = aproximativ 3 flacoane, administrate la 3 săptămâni; pentru 52 de săptămâni: 3 flacoane x 8328.56 lei x 52/3 săpt).

#### **Docetaxelum**

**Docetaxel Kabi 80mg/4ml (Fresenius Kabi Oncology Plc-Marea Britanie)** este condiționat în cutie cu un flacon cu 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 484.21 lei.

Conform RCP, la pacienții cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici care au înregistrat eșec al chimioterapiei anterioare cu compuși de platină, doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m<sup>2</sup>, utilizat ca monoterapie, la 3 săptămâni.

Pacienții adulți cu o greutate de 70 kg au o suprafață corporală de 1,85 m<sup>2</sup>.

Costul anual al terapiei cu docetaxel este: 16785.95 lei/an (2 flacoane x 484.21 lei x 52 săpt/3 săpt).

Din compararea costurilor celor două terapii se constată că terapia cu pembrolizumab are un cost anual cu 48.85% mai mare comparativ cu tratamentul anual cu docetaxel.



## 5. Punctajul obținut

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>		
1.1.HAS - BT important	15	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – există raport de evaluare	15	15
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 15 țări</b>	25	25
<b>4. Calculul costurilor terapiei</b>		
Costul terapiei	0	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70 puncte</b>	

## 6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Pembrolizumab întrunește punctajul de **admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Pembrolizumab indicat: „*indicat în monoterapie pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP  $\geq$  1% și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat anterior tratament specific*”.

## 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului KEYTRUDA 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, versiunea aprobată în 22 mai 2017;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Keytruda 50mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Keytruda 25mg/ml solution à diluer pour perfusion, Avis du 3 mai 2017;
3. National Institute for Health and Care Excellence, Pembrolizumab treating PD-L1 positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy, Technology appraisal guidance TA 428 published on 11 January 2017;
4. Scottish Medicines Consortium, Pembrolizumab 50 mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda) SMC no. 1204/ 9 December 2016;
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dossierbewertung A16-55, Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), versiunea 1, 10.11.2016;
6. S. Novello, M. Reck et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu