MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: ***în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1***

Data depunerii dosarului	**20.11.2020**
Numărul dosarului	**18381**

PUNCTAJ: 65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pembrolizumabum

1.2. DC: Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC18

1.4. Data eliberării APP: 17 iulie 2015

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V. Olanda

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	**concentrat pentru soluţie perfuzabilă**
Concentraţie	**25 mg/ml**
Calea de administrare	**perfuzie intravenoasă**
Mărimea ambalajului	**Cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 18.03.2021

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**13451,42 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**13451,42 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1.	Doza recomandată în monoterapie 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. Doza recomandată ca parte a tratamentului administrat în asociere la adulți este de 200 mg la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND CARCINOMUL CU CELULE SCUAMOASE ALE CAPULUI SI GATULUI (HNSCC)

Aproximativ 90% din toate cazurile de cancer de cap și gât sunt carcinoame cu celule scuamoase al capului şi gâtului (HNSCC), care se dezvoltă în partea superioară a epiteliului aerodigestiv după expunerea la agenți carcinogeni, precum tutunul și alcoolul. Infecția cu Papilomavirusul uman (HPV) asociată cu carcinomul oro-faringian a fost, de asemenea, puternic implicată ca factor de risc la pacienții fără alți factori de risc clasici, în special HPV tip 16.

În carcinomul cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent sau metastatic (R/M HNSCC), pozitivitatea HPV / p16 a fost raportată la o proporție mai mică de pacienți (aproximativ 10-20%) și implică o supraviețuire superioară. Tipurile HPV 18, 31 și 33 sunt, de asemenea, responsabile pentru HNSCC, dar într-un procent mai scăzut. HNSCC este un grup heterogen de boli cu o incidență de 700.000 de cazuri la nivel mondial și 358.144 de decese în cursul anului 2018.

La jumătate dintre pacienții diagnosticați cu stadiu III-IVb boala va reapărea în ciuda agresivității terapiei multimodale, rezultând până la 60% risc de eșec cu apariția bolii locale și până la 30% risc de eșec cu apariția bolii la distanță. Un procent de aproximativ 10% dintre pacienți au boală metastatică la momentul diagnosticului.

Pacienții cu R/M HNSCC care nu sunt supuși terapiei sau intervențiilor chirurgicale locale au un prognostic nefavorabil, cu o supraviețuire globală mediană (SGm) mai mică de 1 an. În acest context, obiectivul tratamentului este mai întâi reducerea dimensiunii tumorii și, prin urmare, simptomele legate de cancer (durere, dificultăți de înghițire și tulburări de vorbire) pentru a menține o calitate a vieții, concomitent cu încetinirea progresiei bolii și prelungirea supraviețuirii.

În ultimii 40 de ani, s-au depus eforturi mari pentru dezvoltarea unui regim de chimioterapie mai eficient, de la utilizarea metotrexatului în monoterapie până la combinație de cisplatină și 5-fluorouracil (5-FU) sau paclitaxel.

S-a observat că aberația genomică tumorală EGFR (epidermal growth factor receptor) este supra-exprimată (38-47%) în HNSCC. Cetuximab, un anticorp monoclonal anti-EGFR, adăugat la terapia cu cisplatină și 5-FU (regim EXTREME) a fost, până în prezent, standard de îngrijire în tratamentul de primă linie pentru acești pacienți.

Deoarece s-au făcut puține progrese în ratele de supraviețuire pe termen lung în ultimul deceniu, de la aprobarea cetuximab în această inducație, au fost necesare noi abordări de management. Astfel, imunoterapia cu utilizarea inhibitorilor punctelor de control a apărut ca nouă opțiune de tratament.

Descoperirea imunoterapiilor, cum ar fi anticorpii monoclonali ce blochează interacțiunea *PD-L1* cu *PD-1* și CD80, au revoluționat managmentul cancerelor, inclusiv HNSCC.

Modalitățile de tratament utilizate în prezent pentru tratarea HNSCC, includ intervenții chirurgicale, radioterapia, chimioterapia și terapiile țintite. Interventia chirurgicală, radioterapia sau chimio-radioterapia sunt utilizate pentru controlul bolii locale, în timp ce agenții chimioterapici și cetuximab sunt terapii sistemice utilizate în principal pentru boală recurentă sau metastatică (R/M). În ciuda progreselor realizate folosind combinația de cetuximab și chimioterapie pe bază de săruri de platină în studiul EXTREME, eficacitatea a fost limitată, cu supraviețuire globală mediană (SGm) de 10,1 luni. Regimul terapeutic EXTREME a devenit standardul de prima linie pentru R/M HNSCC în urma acestui studiu și a rămas așa de peste un deceniu. Acesta s-a dovedit a fi însă dificil de tolerat, cu 10-25% dintre pacienți prezentând citopenii de gradul 3-4 și aproape 5% dintre pacienți având complicații infecțioase de gradul 3-4, variind de la neutropenii febrile până la șoc septic. Alte complicații notabile legate de utilizarea regimului EXTREME, sau mai specific, legat de utilizarea cetuximab, includ erupții cutanate și modificări ale electroliților, toate rezultând în morbidități semnificative.

Imunoterapia

În ultimii ani, imunoterapia a fost intens studiată ca un tratament potențial pentru cancer. Imunoterapia în tratamentul cancerului cuprinde o varietate de abordări, inclusiv strategii imunoterapeutice active, cum ar fi vaccinurile împotriva cancerului, și imunoterapii pasive (anticorpii monoclonali sau transferul de celule T adoptive) specifice tumorii. Celulele tumorale prezintă deseori multiple mecanisme de rezistență care permit evadarea lor de sistemul imunitar al gazdei.

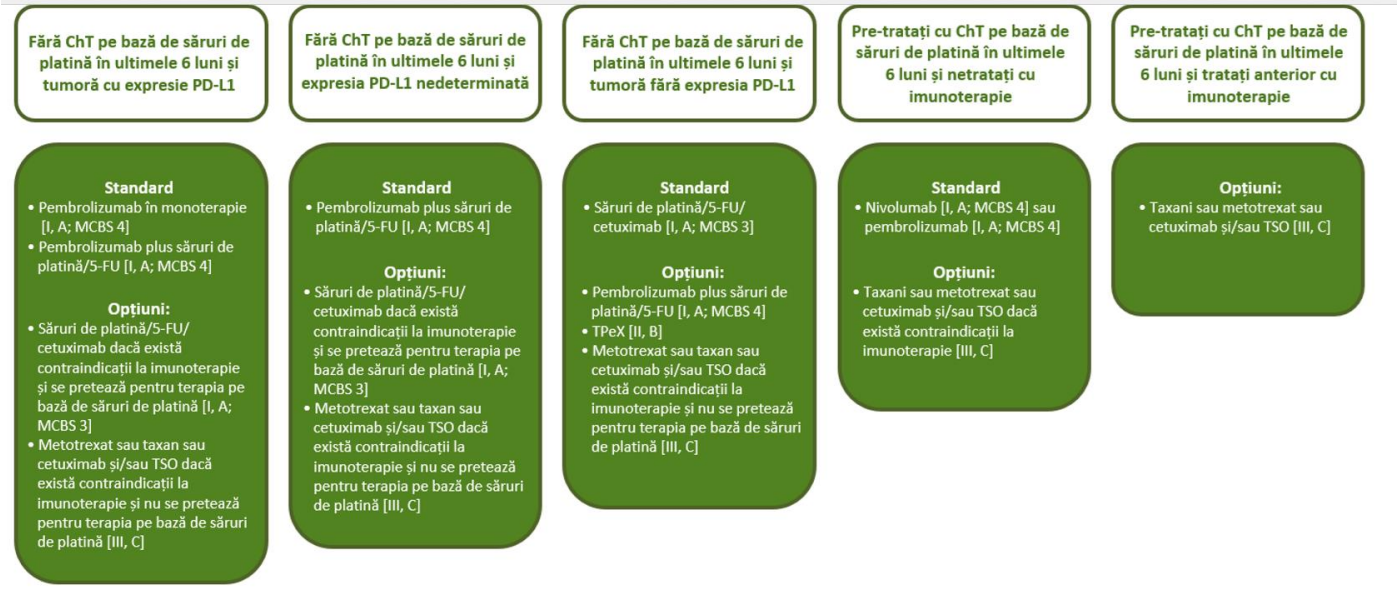
Peisajul în tratamentul R/M HNSCC evoluează și standardul de tratament de primă linie se schimbă datorită opțiunilor de tratament nou disponibile.

Apariția inhibitorilor punctelor de control (IPC) a dus la schimbarea de paradigmă în tratamentul R/M HNSCC. IPC includ, printre altele, anticorpii monoclonali împotriva receptorului CTLA-4 (Antigenul-4 al limfocitelor T citotoxice), receptorului PD-1 (programmed cell death protein 1), care este un reglator negativ al activității celulelor T și care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T, sau PD-L1 (programmed death-ligand 1), care este exprimat printr-o varietate de tipuri de celule, inclusiv unele celule tumorale. Mai multe studii au evaluat diferite IPC ca tratament în monoterapie sau combinaţie.

RECOMANDĂRILE GHIDULUI EUROPEAN DE ONCOLOGIE (ESMO)

Un rezumat al strategiilor de management pentru carcinomul cu celule scuamoase al capului şi gâtului recurent sau metastatic (R/M HNSCC), este ilustrat în figura de mai jos, preluat din ghidul ESMO de diagnostic și tratament al R/M HNSCC actualizat în octombrie 2020:

Boală metastatică și recurentă/persistentă fără indicație pentru RT sau intervenție chirurgicală curativă



Adaptat după: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Medicamentul cu DCI Pembrolizumab și DC Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă a fost evaluat de către Comisia pentru Tranparență pentru indicația: ,, *KEYTRUDA este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1,,*. Raportul tehnic a fost publicat pe site-ul autorității franceze de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale și cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului pembrolizumab acordat în data de 03 iunie 2020.

Beneficiul terapeutic cu pembrolizumab rezultat în urma evaluării a fost considerat a fi **important.**

La pacienții aflați pe prima linie de tratament, Comitetul pentru transparență, în avizul său din 10 februarie 2010, a recunoscut protocolul EXTREME ca tratament standard pentru pacienții cu carcinom cu celule scuamoase ale tractului aerodigestiv superior în tratamentul de primă linie, considerând că superioritatea produsului brevetat ERBITUX (cetuximab) în combinație cu chimioterapie cu sare de platină versus chimioterapia numai cu sare de platină a fost stabilită în aceste situații (recurente și / sau metastatice) în ceea ce privește supraviețuirea generală.

KEYTRUDA (pembrolizumab) ca monoterapie, precum și în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) oferă progrese terapeutice faţă de protocolul EXTREME în tratamentul de primă linie

al pacienților adulți cu un carcinom scuamos de cap şi gât, metastazat sau recurent, nerezecabil, ale cărui tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1.

3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord şi Ţara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Pembrolizumab.

3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian pentru Medicamente a fost publicat la data de 7 august 2020 raportul de evaluare a medicamentului Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Raportul având nr. SMC2257 prezintă **avizul favorabil rambursării** medicamentului pembrolizumab, fără restricții față de RCP Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Restricție SMC: tratamentul cu pembrolizumab este supus unei reguli de oprire clinică de doi ani.

Acestlucru nu reprezintă restricție pentru indicația prevăzută în RCP având în vedere că în studiul KEYNOTE-048 care a stat la baza autorizării acestei indicaţii - Studiu controlat efectuat cu monoterapie și tratament asociat la pacienți adulţi cu carcinom cu celule scuamoase ale capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, netratați anterior, tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariţia toxicităţii inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni.

În cadrul studiului KEYNOTE-048 rezultatele co-primare au fost supraviețuirea globală, definită ca timpul de la randomizare până la deces din orice cauză și supraviețuirea fără progresie (SFP), definit ca timpul de la randomizare până la progresia confirmată radiografic a bolii (de către comitetul de evaluare independent orbit) sau decesul de la orice cauză (care a apărut prima). Rezultatele eficacității au fost evaluate pentru pembrolizumab singur versus cetuximab plus chimioterapie și pentru pembrolizumab plus chimioterapie versus cetuximab plus chimioterapie. Analizele de eficacitate au fost efectuate la pacienții cu PD-L1 CPS≥20, PD-L1 CPS≥1 și cu populația completă cu intenție de tratament, definită ca toți pacienții alocați aleatoriu unui grup de tratament.

Urmărirea mediană la analiza finală (date întrerupte la 25 februarie 2019) a fost de 11,5 luni în grupul cu monoterapie cu pembrolizumab, 13 luni în grupul cu pembrolizumab cu chimioterapie și 10,7 luni în grupul cu cetuximab plus chimioterapie.

La analiza finală, monoterapia cu pembrolizumab și pembrolizumab plus chimioterapia au fost superioare cetuximab plus chimioterapia pentru supraviețuirea generală la pacienții cu PD-L1 CPS≥1. Rezultatele secundare au

inclus proporția pacienților cu răspuns obiectiv (definit ca răspuns complet sau parțial confirmat radiografic în conformitate cu la RECIST versiunea 1.1) și proporția pacienților care nu aveau progresie la 6 și 12 luni.

Supraviețuirea generală a fost mai lungă la pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab sub formă de monoterapie sau în asociere cu chimioterapie comparativ cu un anticorp monoclonal plus chimioterapie într-un studiu de fază III la pacienți cu HNSCC netratat, incurabil local, recurent sau metastatic cu PD-L1 CPS≥1.

3.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) a publicat în 2 martie 2020 rapoartele de evaluare pentru indicația: ,, *în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1*,,.

A. Indicația in monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 raportul IQWIG analizeaza probabilitatea și amploarea beneficiilor adăugate, grupuri de pacienți cu beneficii adăugate importante din punct de vedere terapeutic.

Pe baza rezultatelor prezentate, amploarea și probabilitatea beneficiului adăugat al medicamentului pembrolizumab în comparație cu comparatorul relevant sunt evaluate astfel:

În general, au fost prezentate mai multe efecte pozitive, parțial doar pentru subgrupuri și un efect negativ, fiecare cu probabilitatea „indiciu” sau „indicație” și cu o amploare diferită.

Efectele pozitive asupra supraviețuirii globale au fost prezentate numai la pacienții cu boală metastatică. Din acest motiv, echilibrarea efectelor pozitive și negative de mai jos este efectuată separat de starea bolii.

Pacienți cu boala metastatică

Au fost prezentate efecte pozitive asupra supraviețuirii globale la pacienții cu stare de boală metastatică. Nu au fost disponibile curbe Kaplan-Meier pentru subgrupuri; acestea ar fi necesare pentru evaluarea amplorii beneficiului adăugat. Acest lucru se datorează cursului intersecției curbelor Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală a populației totale. Pe baza datelor prezentate, rămâne neclar în ce măsură caracteristica „stării bolii” este un factor explicativ pentru acest curs al curbelor și, de asemenea, dacă raportul de pericol (HR) prezentat este o reprezentare adecvată a efectului asupra perioadei de observatie totala. Din acest motiv, amploarea beneficiului adăugat pentru pacienții cu boală metastatică este necuantificabilă.

În plus, au fost prezentate efecte pozitive suplimentare în categoriile de rezultate ale efectelor secundare grave / grave și ale efectelor secundare non-grave / non-grave, parțial cu măsura „majoră", la pacienții cu boală metastatică. Aceste efecte pozitive au fost însoțite de un prejudiciu mai mare cu măsura „minoră" în AE specifice „tulburări respiratorii, toracice și mediastinale severe (grad CTCAE ≥ 3)". Nu au fost disponibile rezultate utilizabile pentru categoria de rezultate „calitatea vieții legate de sănătate" și pentru simptome.

În general, predomină efectele pozitive, care nu sunt puse sub semnul întrebării de efectul negativ. În concluzie, **există un indiciu al unui beneficiu necuantificabil**, dar se poate considera beneficiu cel puțin considerabil al pembrolizumab comparativ cu ACT (terapie comparativă adecvată) pentru adulții cu HNSCC metastatic ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1.

Pacienți cu boală recurentă

S-au arătat efecte pozitive la pacienții cu stare de boală recurentă (nerezecabilă), dar numai în categoriile de rezultate ale efectelor secundare grave / grave și ale efectelor secundare non-grave / non-grave. Așa cum a fost cazul pacienților cu boală metastatică, aceste efecte pozitive au fost însoțite de un prejudiciu mai mare cu gradul „minor" în AE specifice „tulburări respiratorii, toracice și mediastinale severe (grad CTCAE ≥ 3)". De asemenea, trebuie remarcat faptul că nu au fost disponibile rezultate utilizabile pentru categoria de rezultate „calitatea vieții legate de sănătate" și pentru simptome.

Pentru populatia cu boală recurentă există un **indiciu de beneficiu adăugat considerabil.**

B. Indicația în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 raportul IQWIG analizeaza probabilitatea și amploarea beneficiului adăugat al chimioterapiei + pembrolizumab în comparație cu comparatorul relevant.

Concluzia raportului IQWIG este urmatoarea: există **un indiciu de beneficiu adăugat considerabil** al chimioterapiei + pembrolizumab comparativ cu comparatorul relevant pentru adulții cu HNSCC recurent metastatic sau nerezecabil ale cărui tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1.

3.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

G-BA a publicat în 14 mai 2020 raportul de evaluare aferent medicamentului pembrolizumab in indicatia de la pct 1.9. Acesta demonstrează un **indiciu de beneficiu suplimentar necuantificabil** față de comparator, fără restricții comparativ cu RCP pentru indicația menționată la punctul 1.9.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației solicitantului, medicamentul Atezolizumab este compensat în **10** state din cele 27 membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franta, Germania, Luxemburg, Olanda, Suedia si Scotia.

5.Costurile terapiei

Solicitantul nu a propus niciun medicament drept comparator în vederea realizării calculului costurilor terapiei.

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. SMC - avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP Keytruda	**15**
2.2. IQWIG - raport publicat cu aviz pozitiv, indiciu de beneficiu suplimentar necuantificabil față de comparator , fără restricţii comparativ cu RCP Keytruda	**15**
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 10 țări	**20**
3.Costurile terapiei	**0**
TOTAL	**65**

7. CONCLUZII

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

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumab cu indicația: *,,pembrolizumab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 ,,.*

Raport finalizat la data de: 13.05.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU