



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### PEMBROLIZUMABUM

#### INDICAȚIA:

**MONOTERAPIE ÎN MELANOM AVANSAT (NEREZECABIL SAU METASTATIC)**

Data depunerii dosarului

31.03.2016

Număr dosar

24169

**PUNCTAJ: 70**

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PEMBROLIZUMABUM

1.2. DC: KEYTRUDA 50 mg

1.3 Cod ATC: L01XC18

1.4. Data eliberării APP: 17.07.2015

1.5. Detinatorul de APP: MERCK SHARP & DOHME Ltd. – MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	pulbere concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	50 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon din sticlă de tip I x 50 mg

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	8328,56 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	8328,56 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți	2 mg/kg i.v. la fiecare 3 săptămâni		-	până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Pembrolizumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „*monoterapie în tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți*” [1]. În vederea evaluării solicitantul a depus date obținute din 3 studii clinice:

1. un studiu de fază I/II (KEYNOTE 001) în care s-a urmărit evaluarea toleranței și activității anti-tumorale a pembrolizumabum în diferite posologii pentru pacienții diagnosticați cu melanom avansat sau cancer bronșic fără celule mici;
2. un studiu de fază III (KEYNOTE 006), randomizat, deschis al cărui obiectiv a fost evaluarea eficacității și toleranței pembrolizumabum administrat în monoterapie - 10mg/kg la fiecare 2 săptămâni respectiv la



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3 săptămâni versus ipilimumabum (monoterapie) la 834 adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic ± mutație BRAF, naivi la tratamentul cu ipilimumab;

3. un studiu de fază II, randomizat, deschis care a comparat pembrolizumabum 2 mg/kg i.v., 10mg/kg și chimioterapia aleasă de investigator (dacarbazină, temozolomidă sau paclitaxel ± carboplatină) la pacienții care prezintă sau nu o mutație tumorală BRAF (KEYNOTE 002);

#### 1. Studiul clinic KEYNOTE 001 – prezentat în scop informativ

- ◆ grupul A: faza I pentru evaluarea toleranței și validarea activității anti-tumorale a pembrolizumab (n=30 pacienți);
- ◆ grupurile B și D: faza a doua, de extensie, 655 pacienți cu melanom avansat a cuprins 4 cohorte – B1 (cohorta de bază, nerandomizată) și B2, B3, D (cohorte randomizate); în raportul HAS au fost prezentate doar rezultatele cohortelor B2 și D, în care randomizarea s-a realizat 2 versus 10mg/kg la 3 săptămâni.

Tabel I – Datele obținute din cohortele D și B2

Cohorta D	Cohorta B2
N=103 pacienți (ITT) naivi la ipilimumab  Grup pembrolizumab 2mg/kg iv- N= 51 Grup pembrolizumab 10mg/kg iv- N= 52  Mediana vârstei 58 ani (61% sex masculin) 64% < 65 ani  Stare bună de sănătate: 84,5% ECOG 0 și 15,5% ECOG 1	N=173 pacienți refractari la ipilimumab (au primit cel puțin 2 doze de 3 mg/kg și s-a înregistrat progresia patologiei conform criteriilor -irRC- privind răspunsul imun- în următoarele 24 săptămâni după ultima doză) Grup pembrolizumab 2mg/kg iv-N= 89 Grup pembrolizumab 10mg/kg iv-N= 84  Vârsta ≥ 18 ani; Mediana 59 ani (60% sex masculin) 64% < 65 ani Peste 97% caucazieni Stare bună de sănătate: 66,5% ECOG 0 și 33,5% ECOG 1
Caracteristici patologice la includere: 35% mutație BRAF 1% stadiul metastatic M0; 8% M1a; 19% M1b; 72% M1c 63% LDH normal	17% mutație BRAF 1% stadiul metastatic M0; 6% M1a; 12% M1b; 82% M1c 57% LDH normal
Antecedente terapeutice: 51% nu au primit tratament sistemic 31% au urmat o terapie anterioară 1% ≤ 3 linii terapeutice anterioare	27% au urmat o terapie anterioară 38% au primit 2 linii de terapie sistemică 35% ≤ 3 linii terapeutice anterioare
Analiza intermediară (18/04/2014) – supraviețuirea era de cel puțin 15 luni	– supraviețuirea era de cel puțin 12 luni
33,3% au prezentat răspuns obiectiv (15/45 pacienți, răspuns complet 3/15) în primul grup 38,3% (18/47 pacienți, răspuns complet 4/18) în al doilea grup	27,8% au prezentat răspuns obiectiv (22/79 pacienți, răspuns complet 3/22) în primul grup 27,6% (21/76 pacienți, răspuns complet 6/21) în al doilea grup



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Rezultatele obținute în cadrul cohortelor D și B2 nu au demonstrat diferențe semnificative între schemele de administrare 10 versus 2mg/kg/3 săptămâni.

#### 2. Studiul clinic KEYNOTE 006

- obiective principale: supraviețuirea fără progresia bolii (SFP – perioada de la randomizare până la progresia tumorii sau deces) și supraviețuirea globală (SG – durata de timp de la randomizare până la deces);
- obiective secundare: răspuns complet + parțial (%), răspuns evaluat de o comisie independentă, conform criteriilor RECIST;
- randomizare 1:1:1 (pembrolizumab 10mg/kg i.v./2 săptămâni respectiv la 3 săptămâni sau ipilimumab 3 mg/kg/3 săptămâni); stratificare în funcție de statusul de performanță ECOG (0 versus 1), starea PD-L1 și linia de tratament (prima sau a doua);
- criterii de includere:
  - melanom avansat metastatic stadiu III nerezecabil (confirmat histologic sau citologic) care nu se pretează la tratamentul local (cu excepția melanomului uveal sau ocular);
  - $\geq 18$  ani;
  - naivi la ipilimumab;
  - au primit anterior cel mult o linie terapeutică (cu excepția tratamentului adjuvant sau neo-adjuvant) indiferent de starea BRAF repartitia pe linii nu trebuie să depășească 60% din populația totală (din studiu);
  - cercetarea statutului mutației BRAF este obligatorie pentru includere; pentru mutația BRAF V600E pacienții pot fi naivi la tratament sau după o terapie anti-BRAF (a doua linie terapeutică);
  - dacă o biopsie este fezabilă pentru a determina statutul PD-L1;
  - scor ECOG 0 sau 1;
- criterii de neincluere:
  - antecedente de chimioterapie, radioterapie sau biterapie cu 4 săptămâni anterior administrării primei doze de tratament, EI  $\geq 1$  (conform clasificării CTCAE) indus de tratamentul anticanceros administrat;
  - terapie anterioară cu anticorpi anti-PD1, anti-PD-L1, ipilimumab sau alte medicamente anti-CTLA-4;
  - corticoterapie sistemică în săptămâna anterioară primei doze sau altă terapie de imunosupresie;
  - antecedente de tumoare hematologică, tumori cerebrale primare, sarcom sau alte tumori solide primare dacă pacientul a beneficiat de tratament potențial curativ fără a prezenta semne ale bolii timp de 5 ani;
  - metastaze active ale SNC și/sau meningite carcinomatoase cunoscute;



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

- prezența/antecedente ale unei patologii autoimune sau sindrom care necesită utilizarea de corticosteroizi sau agenți sistemici imunosupresori (cu excepția prezenței a vitiligo sau astm infantil rezolvat); pacienții care necesită bronhodilatatoare sau corticoizi nu au fost excluși; pacienți cu hipotiroidism stabil sub tratament hormonal de substituție ar putea fi incluși.

Tabel II Rezultatele obținute în studiul KEYNOTE 006

<b>Randomizare</b>	<p>N=834 pacienți (ITT)          pembrolizumab 10 mg/kg/2 săptămâni: N= 279          pembrolizumab 10 mg/kg/3 săptămâni: N= 277          ipilimumab 3 mg/kg/3 săptămâni: N= 278          Mediana vârstei 60 ani (60% sex masculin); 57% &lt; 65 ani          ≥ 97% caucazieni</p>
<b>Caracteristicile bolii la momentul includerii</b>	<p>Stare bună de sănătate, 69% ECOG: 0 și 31% ECOG 1          la 81% pacienți testul PD-L1 a fost pozitiv          36% mutație BRAF          4% stadiul metastatic M0; 11% M1a; 19% M1b; 65% M1c          66% LDH normal</p>
<b>-antecedente terapeutice</b>	<p>34% au primit anterior o linie de tratament sistemic (18% cu inhibitori BRAF/MEK)</p>
<b>-debutul includerii</b> <b>18/09/2013;</b>	<p>14 luni SG; mediana duratei tratamentului: 6,2 luni-pembrolizumab și 2,3 luni ipilimumab;</p>
<b>-03/03/2015 a doua analiză intermediară</b>	<p>Tratamentul a continuat pentru 102 pacienți din grupul pembrolizumab administrat la 2 săptămâni și pentru 100 care au primit pembrolizumab la 3 săptămâni</p>
<b>Obiective principale SFP</b>	<p>Prima analiză intermediară          -57% dintre evenimente au fost în brațul pembrolizumab 10mg/kg/2 săpt și 68% în brațul ipilimumab: HR=0,58, 95%CI=[0,46-0,72], p&lt;0,00001 (sub valoarea p predefinită în protocol);          - mediana SFP=5,5 luni versus 2,8 luni;          - 56% evenimente în brațul pembrolizumab 10mg/kg/3 săpt și 68% în brațul ipilimumab: HR=0,58, 95%CI=[0,47-0,72], p&lt;0,00001          - mediana SFP=4,1 luni versus 2,8 luni.          A doua analiză intermediară (analiza finală)          -62% evenimente în grupul pembrolizumab 10mg/kg/2 săpt și 71% pentru ipilimumab: HR=0,60, 95%CI=[0,49-0,74], p&lt;0,00001          -61% evenimente - pembrolizumab 10mg/kg/3 săpt și 71% - ipilimumab: HR=0,59, 95%CI=[0,48-0,73], p&lt;0,00001</p>
<b>SG % decese</b>	<p>31% pembrolizumab 10mg/kg/2 săpt;          33% pembrolizumab 10mg/kg/3 săpt          40% ipilimumab          HR<sub>Pembrolizumab/2săpt vs Ipilimumab</sub> = 0,63, 95%CI=[0,47-0,83], p=0,00052 (&lt; p predefinit=0,005);          HR<sub>Pembrolizumab/3săpt vs Ipilimumab</sub> = 0,69, 95%CI=[0,52-0,90], p=0,00358 (&lt; p</p>





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

	predefinit=0,005) Valoarea mediană a SG nu a fost atinsă în nici unul din brațe
<b>Obiective secundare</b>	Prima analiză intermediară (3.09.2014) 34% pembrolizumab/2 săptăm, 33% pembrolizumab/3 săptăm și 12% ipilimumab
<b>% răspuns obiectiv</b>	A doua analiză intermediară (3.03.2015) 36,2% pembrolizumab/2 săptăm, 36,1% pembrolizumab/3 săptăm și 16% ipilimumab Mediana duratei răspunsului nu a fost atinsă în nici unul din grupuri
<b>Mediana timpului de obținere a unui răspuns</b>	3 luni pembrolizumab și 3,1 luni ipilimumab
<b>SFP conform statutului PD-L1</b>	PD-L1 pozitiv: HR=0,52, 95%CI=[0,43-0,64], PD-L1 negativ/nedeterminat: HR=0,83, 95%CI=[0,55-1,26],
<b>SG conform statutului PD-L1</b>	PD-L1 pozitiv: HR=0,56, 95%CI=[0,43-0,73], PD-L1 negativ/nedeterminat: HR=0,95, 95%CI=[0,56-1,62],
<b>SFP conform mutației BRAF</b>	Fără BRAF: HR=0,59, 95%CI=[0,47-0,74], Cu BRAF: HR=0,66, 95%CI=[0,50-0,89],
<b>SG conform mutației BRAF</b>	Fără BRAF: HR=0,61, 95%CI=[0,46-0,82], Cu BRAF: HR=0,71, 95%CI=[0,46-1,08]

### 3. Studiul clinic KEYNOTE 002

- obiective principale: supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea globală (SG);
- obiective secundare: răspuns complet + parțial (%), răspuns evaluat de o comisie independentă, conform criteriilor RECIST; durata răspunsului (măsurată de la data obținerii unui răspuns complet sau parțial până la data de observare a progresiei bolii sau decesul pacientului); analize exploratorii ale SG, SFP și % răspunsului global în funcție de statutul PD-L1 al pacientului;
- randomizare 1:1:1 (pembrolizumab 2mg/kg i.v., 10mg/kg i.v./ 3 săptămâni sau chimioterapie);
- pacienții tratați cu tratament chimioterapic ales de investigator au primit:
  - ◆ carboplatin ASC 6 + paclitaxel 225mg/m<sup>2</sup> în perfuzie iv la 3 săptămâni (ciclurile 1-4) urmat de carboplatin ASC 5 + paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> (ciclurile 5-8) sau
  - ◆ paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>/3 săptămâni sau
  - ◆ dacarbazina 1000mg/m<sup>2</sup>/3 săptămâni sau
  - ◆ temozolomida 200mg/m<sup>2</sup>/zi p.o. din ziua 1 până în ziua 5/28 zile;
- criteriile de includere:
  - melanom avansat metastatic stadiu III nerezecabil (confirmat histologic sau citologic) care nu se pretează pentru un tratament local (cu excepția melanomului uveal sau ocular);
  - refractari la ipilimumab;
  - antecedente la ipilimumab rezolvate și oprirea tratamentului corticosteroid (peste 10 mg/zi prednison sau o doză echivalentă) pentru combaterea evenimentelor adverse produse de



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

ipilimumab de cel puțin 2 săptămâni;

- statut cunoscut al mutației BRAF V600 sau care urmează să fie detectat;
- scor ECOG 0 sau 1.

Tabel III Rezultate studiu KEYNOTE 002

<b>Randomizare</b>	N=540 pacienți (ITT) pembrolizumab 2 mg/kg/3 săptămâni: N= 180 pembrolizumab 10 mg/kg/3 săptămâni: N= 181 chimioterapie: N= 179 Mediana vârstei 60 ani (60% sex masculin); 57% < 65 ani ≥ 97% rasă albă
<b>Caracteristicile bolii la momentul includerii</b>	Stare bună de sănătate, 55% ECOG: 0 și 45% ECOG 1 la 54% pacienți testul PD-L1 a fost pozitiv 23% mutație BRAF 1% stadiul metastatic M0; 7% M1a; 10% M1b; 82% M1c 58% LDH normal
<b>-antecedente terapeutice</b>	27% au primit anterior o linie de tratament sistemic; 41% două terapii și 32% trei linii de tratament (25% cu inhibitori BRAF/MEK)
<b>-debutul includerii 01/11/2012; 12/05/2014 a doua analiză intermediară</b>	mediana duratei tratamentului: 4 luni-pembrolizumab 2mg/kg, 5,2 luni pembrolizumab 10mg/kg și 2,2 luni chimioterapie; La momentul celei de a doua analize intermediare (12/05/2014) 86/179 (48%) pacienții care au primit chimioterapie au oprit tratamentul și au trecut la pembrolizumab în timp ce 52/180 au fost tratați continuu cu pembrolizumab 2mg/kg respectiv 61/181 cu pembrolizumab 10mg/kg.
<b>Obiective principale SFP</b>	-72% dintre evenimentele au fost în brațul pembrolizumab 2mg/kg/3 săptăm, 70% pembrolizumab 10mg/kg/3 săptăm și 87% în brațul care a primit chimioterapie: HRpembro 2mg/kg vs chimio=0,57, 95%CI=[0,45-0,73], p<0,0001 HRpembro 10mg/kg vs chimio=0,50, 95%CI=[0,39-0,64], p<0,0001 Nu a fost constatată nici o diferență privind eficacitatea între cele două scheme de tratament cu pembrolizumab: HR=0,91, 95%CI=[0,71-1,16], p=0,4930 - mediana SFP=2,9 luni (pembrolizumab) versus 2,7 luni (chimioterapie);
<b>SFP la 12 luni</b>	22%, 95%CI=[15-30] (pembro 2mg/kg) vs 24% 95%CI=[16-33] (pembro 10mg/kg) vs 4% 95%CI=[1-10] (chimio)
<b>SG % decese</b>	41% pembrolizumab 2mg/kg/3 săptăm; 38% pembrolizumab 10mg/kg/3 săptăm 44% chimioterapie HR <sub>Pembro2mg/kg vs chimio</sub> = 0,88, 95%CI=[0,64-1,22], p=0,2294; HR <sub>Pembro10mg/kg vs chimio</sub> = 0,78, 95%CI=[0,6-1,08], p=0,0664; HR <sub>Pembro2mg/kg vs Pembro10mg/kg</sub> = 0,88, 95%CI=[0,63-1,22], p=0,4395 Analiza finală nu a fost realizată
<b>Obiective secundare % răspuns obiectiv</b>	21% pembrolizumab 2mg/kg, 25% pembrolizumab 10 mg/kg și 5% chimioterapie 3,3 luni pembrolizumab 2 și 10 mg/kg și 9,3 luni în grupul de chimioterapie Întârzierea obținerii unui răspuns a fost de 3,3 luni (pembro 2mg/kg și chimio) respectiv 3,8 luni (pembro 10mg/kg)
<b>Mediana timpului de obținere a unui răspuns</b>	Pembrolizumab 10mg/kg vs chimioterapie PD-L1 pozitiv: HR=0,49, 95%CI=[0,35-0,69], PD-L1 negativ/nedeterminat: HR=0,41, 95%CI=[0,23-0,72],
<b>SFP conform statutului PD-L1</b>	Pembrolizumab 2mg/kg vs chimioterapie PD-L1 pozitiv: HR=0,54, 95%CI=[0,30-0,75], PD-L1 negativ/nedeterminat: HR=0,89, 95%CI=[0,53-1,51], Nu s-a observat un beneficiu clinic superior față de chimioterapie în ceea ce privește SG indiferent de starea PD-L1



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- criterii de neincluizare:

- antecedente de chimioterapie, radioterapie sau biterapie cu 4 săptămâni anterior administrării primei doze de tratament,  $EI \geq 1$  (conform clasificării CTCAE) indus de tratamentul anticanceros administrat;
- participare curentă sau anterioară într-un studiu pentru un agent experimental sau dispozitiv medical cu 30 de zile înainte de administrarea primei doze;
- necesitatea altor tratamente antineoplazice locale sau sistemice pe parcursul studiului;
- terapie anterioară cu anticorpi anti-PD1, anti-PD-L1; pacienții care au primit tratament cu: carboplatină+paclitaxel, carboplatină sau paclitaxel ca monoterapie, dacarbazină sau temozolomidă pentru terapia melanomului avansat înaintea randomizării nu au fost declarați eligibili pentru aceeași chimioterapie în timpul studiului;
- corticoterapie sistemică cu două săptămâni anterior primei doze sau altă terapie de imunosupresie;
- antecedente hematologice, tumori cerebrale primare, sarcom sau alte tumori solide primare dacă pacientul a beneficiat de tratament potențial curativ fără a prezenta semne ale bolii timp de 5 ani;
- metastaze active ale SNC și/sau meningite carcinomatoase cunoscute;
- antecedente de reacții de hipersensibilitate severă la un alt anticorp monoclonal
- prezența/antecedente ale unei patologii autoimune sau sindrom care necesită utilizarea de corticosteroizi sau agenți sistemici imunosupresori (cu excepția prezenței a vitiligo sau astm infantil rezolvat); pacienți care necesită bronhodilatatoare sau corticoizi nu au fost excluși; pacienți cu hipotiroidism stabil sub tratament hormonal de substituție ar putea fi incluși.

Riscurile importante identificate în timpul tratamentului cu Keytruda au fost:

- ✚ evenimente nedorite de origine imunologică;
  - ✓ hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență suprarenală secundară),
  - ✓ probleme tiroidiene (hipotiroidie, hipertiroidie, patologie tiroidiană),
  - ✓ uveită,
  - ✓ colită,
  - ✓ pancreatită,
  - ✓ hepatită,
  - ✓ diabet tip I,
  - ✓ miozită,
  - ✓ nefrită,
  - ✓ pneumopatie inflamatorie,
  - ✓ reacții cutanate severe
- ✚ reacții determinate de administrarea perfuzabilă.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Alte evenimente nedorite de origine imunologică care pot constitui riscuri potențiale importante sunt:

- perforarea gastro-intestinală secundară colitei,
- imunogenitate.

În raportul de evaluare sunt prezentate recomandările ghidurilor clinice ESMO și NCCN referitoare la opțiunile terapeutice [2,3]:

- o lipsa mutației BRAF- nivolumab (Opdivo) și pembrolizumab (Keytruda) reprezintă medicație de primă linie;
  - ipilimumab, a doua linie (deși nu există date privind eficacitatea anti-CTL4 după modificări anti-PD1;
- o prezența mutației BRAF- prima linie = inhibitori BRAF – vemurafenib (Zelboraf) sau dabrafenib (Tafinlar); rolul medicamentelor nivolumab și pembrolizumab este în prezent în dezbateră;
  - a doua linie de tratament – se recomandă nivolumab și pembrolizumab.

Chimioterapia clasică (dacarbazină etc) reprezintă o alternativă terapeutică; chirurgia metastazelor, radioterapia complementară sau radiochirurgia sunt opțiuni aflate în dezbateră.

Asocierea unei noi clase de medicamente, inhibitorii de protein kinază MEK la antagoniștii BRAF este în curs de evaluare (trametinib + dabrafenib) sau beneficiază de o autorizație pentru utilizare temporară din iunie 2015 (cobimetinib + vemurafenib), ca primă linie terapeutică, la pacienții cu mutație BRAF și scor ECOG 0 sau 1.

Concluzia Comisiei de Transparență a fost că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum prezintă un **beneficiu terapeutic important** ca monoterapie în melanomul avansat (nerezecabil sau metastatic) pentru pacienți adulți. S-a recomandat includerea în lista de rambursare la categoria 100%.

## 2.2. NICE

Medicamentul cu DCI Pembrolizumabum a fost evaluat de autoritatea competentă din Marea Britanie ca opțiune terapeutică în melanomul avansat la pacienții naivi la ipilimumab și după eșecul terapiei cu ipilimumab [4,5].

Comparativ cu ipilimumab, pembrolizumab prezintă o eficacitatea mai mare pe termen scurt și un profil de toleranță mai bun (reacțiile adverse identificate în studiile clinice au fost: diaree, emeză, prurit, iritație, durere la nivelul articulațiilor și oboseală). Beneficiile pe termen lung față de ipilimumab și eficacitatea versus dabrafenib și vemurafenib sunt considerate extrem de incerte. Raportul incremental cost/eficacitate (ICER) a fost < 50 000 £/QALY (ani viață de calitate câștigați). S-a considerat că



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

pembrolizumab îndeplinește toate criteriile pentru a fi un tratament care prelungește viața la sfârșitul duratei de tratament.

În tratamentul melanomului, patologie care influențează semnificativ sănătatea și calitatea vieții, pembrolizumab este un medicament inovativ care determină ameliorarea semnificativă a SFP, SG ( $\geq 3$  luni) și a ratelor de răspuns total/general.

În vederea susținerii afirmațiilor, solicitantul a prezentat dovezi rezultate din două studii clinice cu pembrolizumab: KEYNOTE-006 și KEYNOTE-001. Referitor la primul trial, grupul de evaluatori a apreciat design-ul și modalitatea de desfășurare dar a identificat 3 puncte cheie care ar avea o influență negativă asupra rezultatului:

- 1) dozarea pembrolizumabum (care diferă de cea aprobată pentru punerea pe piață),
- 2) datele imature privind supraviețuirea,
- 3) durata maximă a tratamentului.

Procentul pacienților cu mutație BRAF-pozitivă reflectă practica deci eficacitatea clinică poate fi generalizată în cadrul NHS.

Utilitatea a fost estimată folosind date EuroQol EQ-5D (în cadrul KEYNOTE-006) și s-a presupus că se înregistrează o scădere a calității vieții o dată cu apropierea de ultimele luni de viață. Scorul de utilitate a scăzut de la 0,82 (pacienți aflați la mai mult de 360 zile de moarte) la 0,33 pentru cei aflați în ultimele 30 de zile (de viață). Experții au considerat că limitările au fost importante pentru estimarea utilității datorită folosirii datelor EQ-5D pentru pacienți din mai multe regiuni precum și ipoteza utilității care a nu s-a schimbat odată cu progresia bolii.

Analiza datelor prezentate a indicat folosirea ca și comparatori pentru pembrolizumab, la pacienții care nu au primit tratament anterior cu ipilimumab, a următoarelor medicamente: ipilimumab, dabrafenib și vemurafenib.

Valoarea mediană a supraviețuirii pentru melanomul netratat anterior a fost 14-20 luni. Prelungirea vieții determinată de pembrolizumab, deși oarecum incertă, a fost de cel puțin 3 luni, pentru un grup redus de pacienți.

Concluzia raportului TA 366 a fost că sunt îndeplinite criteriile referitoare la extinderea vieții după încetarea terapiei, deci **pembrolizumab este recomandat** în tratamentul melanomului avansat (nerezectabil sau metastazat) care nu a fost tratat anterior cu ipilimumab, la pacienți adulți când producătorul oferă discount-ul convenit în schema de acces pentru pacienți (PAS).

În al doilea raport de evaluare, TA 357, a fost analizată eficacitatea pembrolizumabum după progresia bolii sub ipilimumab.

Studiul clinic depus spre evaluare a fost KEYNOTE-002, trial care poate fi generalizat în practica medicală din NHS pentru pacienții a căror patologie a progresat după ipilimumab și pentru mutația pozitivă BRAF V600, inhibitor de BRAF sau MEK. Datele, deși considerate imature, sugerează că pembrolizumab



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

ameliorează SFP comparativ cu chimioterapia convențională. După utilizarea metodei de ajustare în două etape, pembrolizumab a fost asociat cu o prelungire a supraviețuirii de 3,5 luni față de chimioterapie. Datorită imaturității datelor există incertitudine privind beneficiul real în termeni de supraviețuire al pembrolizumab vs chimioterapie. Rata ICER pentru pembrolizumab versus cel mai bun tratament de susținere a fost < 50 000 £ per QALY.

S-a dovedit că efectele adverse ale pembrolizumab sunt ușor de contracarat și favorabile comparativ cu cele produse de chimioterapie.

Valorile de utilitate au fost obținute din chestionarele EQ-5D.

Producătorul a acceptat schema de acces pentru pacienți propusă de Departamentul de Sănătate prin care se oferă un discount pentru pembrolizumab (valoarea discount-ului este confidențială).

În concluzie estimările și ipotezele verificate pot fi considerate plauzibile, obiective și suficient de robuste pentru ca pembrolizumab să îndeplinească toate criteriile de prelungire a vieții după încetarea tratamentului.

**Pembrolizumab este recomandat** în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu melanom avansat (nerezectabil sau metastatic) numai dacă:

- s-a înregistrat progresia bolii în timpul tratamentului cu ipilimumab, pentru mutații pozitive BRAF V600, un inhibitor BRAF sau MEK și
- dacă producătorul oferă un discount agreat conform schemei de acces a pacienților.

### 2.3. SMC

Autoritățile competente din Scoția au evaluat tehnic medicamentul cu DCI Pembrolizumab ca monoterapie în melanomul avansat (nerezectabil sau metastatic) la pacienții adulți și **nu îl recomandă post-ipilimumab sau în situația existenței unei mutații BRAF V600, BRAF sau inhibitor MEK** deoarece producătorul nu a prezentat o analiză economică suficient de robustă [6].

Recomandarea a luat în considerare opiniile prezentate la ședința privind Angajamentul Pacient-Clinician (PACE).

Medicamentul cu DCI Pembrolizumab a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă din Scoția ca monoterapie în melanomul avansat la pacienții naivi la ipilimumab [7]. Datele puse la dispoziție de compania solicitantă au provenit din studiul clinic KEYNOYE-006. După 7,9 luni de monitorizare (valoare mediană) s-au înregistrat 57% evenimente (SFP) pentru pembrolizumab administrat la fiecare 3 săptămâni, 56% pentru posologia la două săptămâni și 68% în grupul ipilimumab. Valoarea mediană a SFP pembrolizumab/3 săpt a fost 4,1 luni, 5,5 luni și 2,8 luni. HR pentru pembrolizumab SFP/3 săpt versus ipilimumab a fost 0,58 (95%CI [0,47-0,72]) și pentru pembrolizumab administrat la fiecare 2 săpt vs ipilimumab 0,58 (95%CI [0,46-0,72]),  $p < 0,001$  pentru ambele comparații.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Al doilea rezultat privind rata de răspuns obiectiv (definită ca procent din nr pacienților care prezintă răspunsuri complete sau parțiale conform RECIST) a fost atins de 33% din grupul pembrolizumab administrat la 3 săpt, 34% în situația pembrilizumab/2 săpt și 12% din grupul ipilimumab. Diferența dintre pembrolizumab/3săpt și ipilimumab a fost 17% (95%CI [9,5-26],  $p < 0,001$ ) și pembrolizumab/2 săpt vs ipilimumab 16% (95%CI [7,8-24],  $p < 0,001$ ). S-au înregistrat răspunsuri complete în 6,1%, 5% și 1,4% dintre pacienți iar răspunsuri parțiale în 27%, 29% și 10% dintre pacienți. Durata răspunsului (conform progresiei RECIST) nu a fost atinsă în grupul pembrolizumab/3 săpt sau ipilimumab și a fost de 251 zile în grupul pembrolizumab/2 săpt.

**Pembrolizumab este recomandat** ca monoterapie în melanomul avansat (nerezectabil sau metastatic) la pacienții adulți **netratați** cu ipilimumab. Recomandarea a luat în considerare opiniile prezentate la ședința privind Angajamentul Pacient-Clinician (PACE).

#### 2.4. IQWIG

Medicamentul cu DCI Pembrolizumab a fost evaluat de Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficiență în Asistența Medicală, raportul fiind publicat în noiembrie 2015 [8].

Scopul raportului de evaluare a fost estimarea beneficiului adițional prezentat de pembrolizumab față de cel mai potrivit comparator (ACT) pentru pacienții adulți diagnosticați cu melanom avansat (nerezectabil sau metastatic).

Au fost analizate 3 situații:

1. pacienți care au urmat un tratament anterior - pembrolizumab versus ACT (tratament individual specificat de medicul curant în conformitate cu statutul de aprobare și terapia precedentă);
2. pacienți naivi la tratament cu mutație BRAF V600 negativă (tip sălbatic-*wild type*) - pembrolizumab comparativ cu dacarbazinum sau ipilimumab (acesta fiind ales de producător);
3. pacienți naivi la tratament cu mutație BRAF V600 pozitivă – pembrolizumab față de vemurafenib.

1. În prima situație au fost analizate două studii clinice KEYNOTE 002 și KEYNOTE 006.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel IV Prezentarea studiilor clinice KEYNOTE 002 și 006

Studiu/Design	Populație	Nr. pacienți randomizați	Durată	Localizare și perioadă	Obiective primare și secundare
<b>KEYNOTE 002</b> Randomizat, controlat, deschis, cu braț paralel	Adulți cu melanom avansat care au urmat o terapie cu inhibitor BRAF/MEK și/sau chimioterapie și au înregistrat progresia neoplasmului sub sau post-ipilimumab	N=180 pembrolizumab 2mg/kg/3 săpt. N=181 Pembrolizumab 10mg/kg/3 săpt. N=179 Chimioterapie (dacarbazinum, temozolamid, paclitaxel, carboplatinum+paclitaxelum, carboplatinum)  dintre acestea, subpopulația relevantă pt. cazul 1: n=necunoscut pembro 2mg/kg/3 săpt n=45 chimioterapie	Supraveghere: 28 zile anterior începerii tratamentului  Fazele tratamentului: -până la progresia bolii -toxicitate inacceptabilă -răspuns complet sub pembrolizumab	73 centre din Argentina, Franța, Germania, Israel, Italia, Olanda, Norvegia, Spania, Suedia, Elveția, SUA  11/2012-12/05/2014  Analiza intermediară II, după 270 evenimente SFP (progresia bolii sau deces)	<b>Primar:</b> SG, SFP <b>Secundar:</b> simptome ale bolii, statusul de sănătate, calitatea vieții, evenimente adverse
<b>KEYNOTE 006</b> Randomizat, controlat, deschis, cu braț paralel	Adulți cu melanom avansat care nu au urmat o terapie cu inhibitor BRAF/MEK sau chimioterapie	N=277pembro10mg/kg/3 săpt. N=279pembro10mg/kg/2 săpt. N=278ipilimum3mg/kg/3 săpt  dintre acestea, subpopulația relevantă pt. cazul 1: n=92 pembro10mg/kg/3 săpt n=97 ipilimum 3mg/kg/3săpt - pt. cazul 2: n=135pembro10mg/kg/3 săpt n=134 ipilimum 3mg/kg/3săpt	Supraveghere: 28 zile anterior începerii tratamentului  Fazele tratamentului: -până la progresia bolii -toxicitate inacceptabilă -răspuns complet sub pembrolizumab	87 centre din Australia, Austria, Belgia, Canada, Chile, Columbia, Franța, Germania, Israel, Olanda, Noua Zeelandă, Norvegia, Spania, Suedia, UK, SUA  08/2013-în desfășurare Analize intermediare 03/09/2014 03/03/2015	



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel V Caracteristicile schemelor terapeutice

Studiul clinic/Posologie	Comparator	Tratament anterior și concomitent
KEYNOTE 002 Pembrolizumab 2mg/kg/3 săpt	Chimioterapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dacarbazină 1000mg/m<sup>2</sup> iv/3 săpt sau</li> <li>▪ temozolamidă 200mg/m<sup>2</sup> p.o./zi în Z1-5 la fiecare 28 zile sau</li> <li>▪ paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> i.v./3 săpt sau</li> <li>▪ carboplatin+paclitaxel iv/3 săpt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciclul 1-4 carboplatin AUC=6mg/mL/min și paclitaxel 225mg/m<sup>2</sup></li> <li>• ciclul 5-10 carboplatin AUC=5mg/mL/min și paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Tratament anterior:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ ipilimumab 3mg/kg cel puțin 2 doze</li> <li>◆ inhibitori BRAF/MEK în situația mutației BRAF V600</li> <li>◆ alte terapii permise</li> </ul> <p><b>Tratament concomitent:</b> medicație stabilită de medic</p> <p><b>Terapii interzise:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chimioterapie cu antineoplazice sistemice</li> <li>○ medicamente biologice</li> <li>○ imunoterapie care include corticosteroizi</li> <li>○ vaccinuri vii</li> </ul> <p>Pacienții care schimbă tratamentul trebuie să aștepte 28 de zile de la ultima doză de chimioterapie până la prima doză de pembrolizumab</p>
KEYNOTE 006 Pembrolizumab 10mg/kg/3 săpt iv timp de 30 min	Ipilimumab 3 mg/kg/3săpt iv până la 4 doze	<p><b>Tratament anterior (numai pentru prima situație):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ tratament sistemic cu excepția ipilimumab sau a altor medicamente anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 sau anti-PD-L2</li> <li>◆ inhibitori BRAF</li> </ul> <p><b>Terapii interzise:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chimioterapie cu antineoplazice sistemice</li> <li>○ medicamente biologice</li> <li>○ imunoterapie care include corticosteroizi</li> <li>○ radioterapie</li> <li>○ vaccinuri vii</li> </ul>



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel VI Caracteristicile populaționale în comparația directă: pembrolizumab vs.ipilimumab KEYNOTE 006

Caracteristicile Studiului	Pembrolizumab, N=277	Ipilimumab, N=278
Vârsta, medie (SD)	61 (14)	60 (14)
Sex, %	37/63	42/58
Culoarea pielii, n (%)		
Alb	271 (97,8)	272 (97,8)
Non-alb	5 (1,8)	6 (2,2)
Date lipsă	1 (0,4)	0 (0,0)
Stadializarea tumorii		
III	1 (0,4)	2 (0,7)
IIIA	0 (0,0)	1 (0,4)
IIIB	2 (0,7)	1 (0,4)
IIIC	6 (2,2)	9 (3,2)
IV	268 (96,8)	265 (95,3)
Metastaze		
M0	8 (2,9)	13 (4,7)
M1	4 (1,4)	5 (1,8)
M1A	34 (12,3)	30 (10,8)
M1B	41 (14,8)	52 (18,7)
M1C	190 (68,6)	178 (64,0)
Statusul mutației BRAF V600, n (%)		
Mutant	97 (35)	107 (38,5)
Tip sălbatic	178 (64,3)	170 (61,2)
Nedeterminat	2 (0,7)	1 (0,4)
Nivelul seric fundamental al LDH, n (%)		
Normal	175 (63,2)	178 (64)
Crescut	98 (35,4)	91 (32,7)
Date lipsă	4 (1,4)	9 (3,2)
Metastaze cerebrale, n (%)		
Da		
Nu		
Date lipsă		
Expresie PD-L1, n (%)		
Pozitivă (APS ≥)	221 (79,8)	225 (80,9)
Negativă (APS 0 sau 1)	54 (19,5)	47 (16,9)
Date lipsă	2 (0,7)	6 (2,2)
Statusul ECOG, n (%)		
0	189 (68,2)	188 (67,6)
1	88 (31,8)	90 (32,4)
Tratament anterior sistemic		
Da	92 (33,2)	97 (34,9)
Nu	185 (66,8)	181 (65,1)
Întreruperea studiului, n (%)	101 (36,5)	146 (52,5)
Oprirea tratamentului, n (%)	177 (63,9)	109 (39,2)



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel VII Statusul mutației și terapia anterioară în studiul clinic KEYNOTE 006

	Pembrolizumab N=92	Ipilimumab N=97
Mutația BRAF V600, n (%)	49 (53,3)	60 (61,9)
Tipul pretratamentului		
Inhibitor BRAF/MEK	44 (89,8)	52 (86,7)
Chimioterapie	4 (8,2)	4 (6,7)
Imunoterapie	1 (2,0)	3 (5,0)
BRAF V600 tipul sălbatic, n (%)	43 (46,7)	36 (37,1)
Tipul pretratamentului		
Inhibitor BRAF/MEK	1 (2,3)	3 (8,3)
Chimioterapie	37 (86,0)	25 (69,4)
Imunoterapie	6 (14,0)	9 (25,0)

Tabel VIII Informații privind durata studiului Keynote 006

	Pembrolizumab N=277	Ipilimumab N=256
Durata tratamentului (zile)		
Mediana [min, max]	168 [1,519]	63 [1,92]
Media SD	218,7(165,6)	50,1 (21,4)
Monitorizare morbiditate, calitatea vieții, evenimente adverse		
Mediana [min, max]	Lipsă date	Lipsă date
Media SD		

Rezultatele referitoare la SG și morbiditate:

- brațul pembrolizumab –  $N_{SG}=91$ , mediana timpului de supraviețuire (luni) [95% CI]= nu a fost determinată [12,7; NC], nr.pacienți care au prezentat un eveniment- nu a fost determinat (ND);  $N_{morbiditate}(EQ-5D VAS)= 80$ , valori inițiale medie (SD)= 66,1 (23,2), media (SD) în săptămâna 12=-2,6 (26,2);
- brațul ipilimumab-  $N_{SG}=97$ , mediana 14 [10,9;NC], nr.pacienți care au prezentat un eveniment-ND;  $N_{morbiditate}(EQ-5D VAS)= 71$ , valori inițiale medie (SD)= 64,8 (24,4), media (SD) în săptămâna 12=-3,6 (24,5);
- pembrolizumab vs ipilimumab HR [0,44;1,09]; 0,112; morbiditate: 1,65 [-6,01;9,31]; p=0,673.

Experții evaluatori au identificat că există o indicație de efecte mai puțin nocive în cazul pembrolizumab, efectele adverse severe fiind considerate minore. Pembrolizumab prezintă o toleranță considerabilă deoarece produce mai puține efecte adverse severe (grad CTCAE  $\geq 3$ ) și determină un număr mai mic de discontinuări ale terapiei (datorate reacțiilor adverse).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

În concluzie pembrolizumab prezintă un **beneficiu adițional considerabil** comparativ cu ipilimumab pentru pacienții diagnosticați cu melanom avansat (nerezecabil sau metastatic) care au primit tratament anterior și **la care ipilimumab nu reprezintă terapia potrivită**. Afirmatia contrazice concluzia solicitantului care încearcă să demonstreze prin studiul KEYNOTE 002 un beneficiu suplimentar major pentru pembrolizumab versus chimioterapia individuală pentru diferite subpopulații de pacienți (de exemplu: tratați anterior cu inhibitori BRAF/MEK și/sau chimioterapie) care au înregistrat progresia bolii în timpul sau post ipilimumab.

2. În situația a doua, pacienți naivi la tratament care prezintă mutație BRAF V600 negativă (tip sălbatic-*wild type*), au fost randomizați 185 în brațul pembrolizumab (cu mutație BRAF V600 25,9% și 73% mutație tip sălbatic) și 181 în brațul ipilimumab (26% mutație BRAF V600 și 74% mutație tip sălbatic). Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul IX.

În concluzie s-a demonstrat că există un indiciu de **beneficiu adițional minor** pentru pembrolizumab comparativ cu ipilimumab la pacienții cu melanom avansat (nerezectabil sau metastatic) naivi la tratament și a căror tumoare prezintă mutație BRAF V600 negativă. Și această concluzie diferă de cea a firmei care a luat în considerare întreaga populație din studiul KEYNOTE 006 și a considerat că beneficiul adițional este major pentru pacienții aflați în stadiu avansat naivi la tratament, fără mutație BRAF V600 sau care au fost pretratați cu inhibitor BRAF/MEK sau chimioterapie.

3. În al treilea caz, pacienți naivi la tratament cu mutație BRAF V600 pozitivă, **nu au fost date disponibile pentru evaluarea beneficiului adițional** al pembrolizumab. Beneficiul adițional adus de pembrolizumab față de vemurafenib (cel mai potrivit comparator) nu a fost demonstrat.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel IX Rezultate privind beneficiul adițional al pembrolizumab vs. Ipilimumab la pacienții netratați cu BRAF V600 tip sălbatic

Rezultate	Pembrolizumab vs. Ipilimumab Timpul median până la apariția unui eveniment sau valoarea medie la care se produce schimbarea Efectul estimat [95% CI] Valoarea p Probabilitatea	Beneficiul adițional
SG	Necunoscut (NC) VS. 15,4 luni HR:0,65 [0,44;0,96], p=0,032, există un indiciu	Mortalitate $0.95 \leq CI_{lu} < 1.00$ Beneficiu adițional minor
Simptome pe scala EORTC QLQ-C30 – perioada de timp până la deteriorare cu cel puțin 10 puncte		
Dispnee	86.0 vs. 84.0 zile HR: 0.76 [0.53; 1.09], p = 0.133	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Oboseală	43.0 vs. 24.0 zile HR: 0.66 [0.49; 0.91], p = 0.010	Simptome nu sunt severe sau complicații ulterioare $0.90 \leq CI_{lu} < 1.00$ Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Insomnie	87.0 vs. 85.0 zile HR: 0.77 [0.54; 1.11], p = 0.164	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Durere	83.0 vs. 83.0 zile HR: 0.95 [0.68; ND], p = 0.746	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Pierderea apetitului	86.0 vs. 85.0 zile HR: 0.82 [0.57; 1.19], p = 0.292	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Diaree	86.0 vs. 84.0 zile HR: 0.71 [0.49; 1.03], p = 0.072	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Greață și emeză	87.0 vs. 69.0 zile HR: 0.67 [0.46; 0.97], p = 0.034	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Constipație	87.0 vs. 86.0 zile HR: 0.84 [0.57; 1.23], p = 0.367	Simptome nu sunt severe sau complicații ulterioare $0.90 \leq CI_{lu} < 1.00$ Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
EQ-5D VAS	-7,3 vs -9,5 MD: 1,18 [-5,34;7,70], p=0,722	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Simptome pe scala EORTC QLQ-C30 – perioada de timp până la deteriorare cu cel puțin 10 puncte		
Stadiul general de sănătate	84.0 vs. 83.0 zile HR: 0.94 [0.67; 1.32], p = 0.718	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Funcția Emoțională	87.0 vs. 85.0 zile HR: 0.76 [0.51; 1.12], p = 0.166	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Funcția Cognitivă	85.0 vs. 84.0 zile HR: 0.98 [0.69; 1.38], p = 0.902	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Funcția Fizică	86.0 vs. 83.0 zile HR: 0.79 [0.56; 1.12], p = 0.719	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Rolul de funcționare	84.0 vs. 46.0 zile HR: 0.83 [0.60; 1.15], p = 0.258	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Funcția socială	85.0 vs. 44.0 zile HR: 0.68 [0.48; 0.95], p = 0.023 probabilitate: "indiciu"	Beneficiu redus / Beneficiu adițional nu a fost demonstrat
Evenimente adverse severe	NC vs NC HR: 0.70 [0.44; 1.13], p = 0.145	Stare de rău mai mare sau mai mic nu a fost dovedită
Evenimente adverse severe (CTCAE $\geq 3$ )	NC vs. NC HR: 0.72 [0.43; 1.23], p = 0.228	Stare de rău mai mare sau mai mic nu a fost dovedită
Discontinuară datorată efectelor adverse	NC vs. NC HR: 0.63 [0.29; 1.37], p = 0.240	Stare de rău mai mare sau mai mic nu a fost dovedită



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Experții evaluatori au concluzionat referitor la beneficiul adițional al pembrolizumab următoarele:

- 1) la pacienții care au primit tratament anterior, comparator terapie individuală, subpopulație tratată cu ipilimumab – **beneficiul terapeutic al pembrolizumab este considerabil**;
- 2) la pacienții pretratați, comparator terapie individuală, fără ipilimumab – **beneficiul terapeutic al pembrolizumab nu a fost demonstrat**;
- 3) pacienți naivi la tratament cu BRAF V600 tip sălbatic, comparator dacarbazine sau ipilimumab – există un indiciu de **beneficiu adițional minor**;
- 4) pacienți naivi la tratament cu BRAF V600 pozitiv, comparator vemurafenib – **nu a fost demonstrat beneficiul adițional** al pembrolizumab.

#### 2.5. GB-A

Comitetul Federal nu a publicat pe site rezoluția pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumab.

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumab, este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Republica Cehă, Cipru, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Ungaria.

### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Oncologie în anul 2015, pentru pacienții diagnosticați cu melanom metastazat sunt următoarele [9]:

- ✚ metastaze, în tranzit (puține, pTXN2cM0):
  - îndepărtare chirurgicală (grad de recomandare C),
  - radioterapie (C),
- ✚ metastaze în tranzit (multiple > 5, pTXN2cM0):
  - perfuzarea extremităților (D),
  - radioterapie (D),
  - T-Vec (Talimogene laherparepvec) (D),
  - electrochimioterapie (D),
  - terapie sistemică (D),
- ✚ locoregionale LNs-noduli limfatici (pTxN1a, 2a):
  - discuție privind disecția regională a ganglionilor limfatici și includerea într-un studiu clinic (B),



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- tratament suplimentar cu interferon alfa (B),
- ✚ locoregionale LNs (pTxN2b, 2c, 3):
  - limfadenectomie radicală (C) și radioterapie în cazul rezecției incomplete,
  - participare la studiul clinic (C)
- ✚ metastaze solitare în sistemul nervos central (pTxNxM3):
  - ✓ îndepărtare prin neurochirurgie (D),
  - ✓ iradiere stereotactică (D), care, în funcție de localizare poate fi considerată terapie de primă intenție sau alte tratamente locale,
  - ✓ participare la studii clinice
- ✚ metastaze solitare la nivelul plămânului/ficatului/rinichilor sau în alte locații (pTxNxM1):
  - îndepărtare chirurgicală (D),
  - participare la studii clinice,
  - terapie sistemică (D)
- ✚ metastaze multiple (pTxNxM1a-1c):
  - participare la studii clinice,
  - terapie sistemică (B)
- ✚ metastaze osoase dureroase (pTxNxM1a-1c):
  - ◆ participare la studii clinice,
  - ◆ radioterapie (C),
  - ◆ agenți de modificare a osului.

În patologia localizată tratamentul cuprinde:

- excizarea largă a tumorilor primare cu o marjă de siguranță de 0,5 cm pentru melanomul in situ, de 1 cm în cazul tumorilor cu o grosime de până la 2 mm și de 2 cm pentru tumori de grosime mai mare [II,B],
  - biopsia LN de santinelă în melanom cu grosimea tumorii > 1 mm și/sau ulcerație este recomandată pentru o stadializare precisă [II,B]; această etapă este discutabilă în cazul pacienților pT1b cu tumoare de grosime > 0,75 mm,
  - melanom rezectabil stadiu III trebuie evaluat în vederea inițierii terapiei cu interferon [II,B]; analize pe subgrupuri au indicat că pacienți care prezintă implicare nodală regională microscopică și/sau ulcerații primare sunt mai susceptibili pentru a beneficia de IFN adjuvant. În stadiul IIIB și mai mare, este încurajată participarea la trialuri clinice,
  - îndepărtarea chirurgicală sau iradierea stereotactică a recurenței locoregionale sau a metastazelor singulare distante trebuie să fie luate în considerare pentru pacienții care se potrivesc, ca o opțiune terapeutică care permite controlul potențial pe termen lung al patologiei [III,C].
- Terapia patologiei sistemice metastazate stadiu IV include:
- screening-ul metastazelor sau al tumorii primare pentru detecția mutației BRAF V600;



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 
- opțiunile terapeutice din prima și a doua linie sunt:
    - anticorpi anti-PD1 (**pembrolizumab**, nivolumab),
    - ipilimumab,
    - anticorp anti-CTLA4 pentru toți pacienții,
    - combinații inhibitoare BRAF/MEK în melanomul BRAF mutant [II,B],
  - dacă nu sunt disponibile studii clinice sau compuși nou autorizați, se administrează medicamente cu activitate citotoxică ca DTIC (dacarbazină) sau temozolamidă [III,C].

Ghidul clinic american publicat de NCCN în anul 2016 menționează următoarele opțiuni terapeutice pentru melanomul metastazat sau nerezectabil [10]:

- ✚ tratament de linia I:
  - ❖ imunoterapie
    - monoterapie anti-PD 1: **pembrolizumab**, nivolumab (categoria 1),
    - nivolumab/ipilimumab,
  - ❖ terapie țintită dacă există mutație BRAF; de preferat dacă se urmărește un răspuns clinic rapid:
    - tratament asociat:- dabrafenib/trametinib (categoria 1),  
-vemurafenib/cobimetinib (categoria 1),
    - monoterapie: vemurafenib, dabrafenib (categoria 1);
  - ❖ participare la studii clinice,
- ✚ tratament de linia a doua (progresia patologiei sau beneficiu clinic maxim pentru tratament țintit BRAF)
  - status de performanță PS 0-2
    - ✓ monoterapie anti PD-1: **pembrolizumab**, nivolumab;
    - ✓ nivolumab/ipilimumab,
    - ✓ ipilimumab (categoria 1),
    - ✓ terapie țintă în cazul mutației BRAF:
      - ◆ tratament asociat: dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib,
      - ◆ monoterapie: vemurafenib, dabrafenib,
    - ✓ doze crescute IL-2,
    - ✓ biochimioterapie (categoria 2B),
    - ✓ agenți citotoxici,
    - ✓ imatinib pentru tumori cu mutații activatoare ale C-KIT,
    - ✓ participare la studii clinice,
  - PS 3-4 – cel mai bun tratament suportiv,





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

✚ alte tratamente sistemice

- citotoxice pentru patologia metastazică: dacarbazină, temozolamidă, paclitaxel, paclitaxel legat de albumină, carboplatin/paclitaxel,
- biochimioterapie pentru patologia metastatică:
  - dacarbazină sau temozolamidă,
  - cisplatină sau carboplatină ± vinblastină sau nitrozuree,
  - IL-2,
  - interferon alfa-2b (categoria 2B);
- biochimioterapie pentru tratamentul adjuvant al bolii cu risc crescut:
  - dacarbazină
  - cisplatină,
  - vinblastină,
  - IL-2,
  - Interferon alfa-2b (categoria 2B).

Conform prevederilor ghidurilor clinice, medicamentele care pot fi considerate comparatori pentru pembrolizumab sunt: nivolumab, ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib și dacarbazină. Dintre acestea cei mai potriviți comparatori sunt: nivolumab și ipilimumab care nu se regăsesc în HG 720/2008 în vigoare. Vemurafenib (nu este în HG), dabrafenib și dacarbazina nu respectă definiția comparatorului conform Ord.M.S. 861/2014 modificat și completat.

Considerăm, așa cum a afirmat și solicitantul, că în prezent, nu există un medicament care să poată fi considerat comparator relevant pentru pembrolizumab în practica medicală din România.

## 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS - BT 1</b>	15	45
<b>1.2. NICE - tratament anterior/naivi la tratament –</b> aviz pozitiv după negocierea prețului din schema de acces a pacienților <b>SMC – naivi la tratament-</b> aviz pozitiv fără restricții, în urma dezbaterilor <b>- pretratați cu ipilimumab, BRAF V600 pozitivă, inhibitori</b> <b>BRAF/MEK– nu îl recomandă</b>	15	
<b>1.3 IQWIG-</b> există raport de evaluare publicat <b>G-BA-</b> rezoluția nu a fost publicată	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei – nu există comparator</b>	0	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>70 puncte</b>



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

## 6. CONCLUZII

Conform Ord.M.S. 861/2014 în vigoare, medicamentul cu DCI 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 cu DCI Pembrolizumab indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți.

## 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. HAS, *AVIS N° 2016.0025/AC/SEM du 16 mars 2016 du collège de la Haute Autorité de santé en vue de l'inscription sur la liste prévue à L. 5123-2 du code de la santé publique de la spécialité KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique)*, CT 16032016, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/a\\_2016\\_0025\\_keytruda\\_ct\\_16032016.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/a_2016_0025_keytruda_ct_16032016.pdf), accesat în mai 2016;
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Melanoma. Version 3.2015, Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U;
3. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:126-132;
4. NICE, *Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab*, TA 366/ 25 November 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-82602732133573>, accesat în iunie 2016;
5. NICE, *Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab*, TA 357/7 October 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta357/resources/pembrolizumab-for-treating-advanced-melanoma-after-disease-progression-with-ipilimumab-82602673347013>, accesat în iunie 2016;
6. SMC, *Pembrolizumab 50 mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda)*, SMC 1087/15, accesed at [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab\\_\\_Keytruda\\_\\_FINAL\\_October\\_2015\\_SMC1087\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab__Keytruda__FINAL_October_2015_SMC1087_for_website.pdf);
7. SMC, *Pembrolizumab 50 mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda)*, SMC 1086/15, accesed at [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab\\_\\_Keytruda\\_\\_FINAL\\_October\\_2015\\_SMC1086\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pembrolizumab__Keytruda__FINAL_October_2015_SMC1086_for_website.pdf);



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 
8. IQWiG, *Pembrolizumab-Benefit assessment according to 35a Social Code Book V. Extract*, IQWiG Reports - Commission no.A15-33, November 12th 2015, accessed at [https://www.iqwig.de/download/A15-33\\_Pembrolizumab\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-33_Pembrolizumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf);
  9. Dummer R. et al., *Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology, vol.26, suppl.5:v126-v132, September 2015 accessed at [https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl\\_5/v126.full.pdf](https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v126.full.pdf);
  10. National Comprehensive Cancer Network, *Melanoma*, NCCN Guidelines, version 2.2016, available at [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients).

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

