



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: MONOTERAPIE PENTRU TRATAMENTUL CARCINOMULUI UROTELIAL LOCAL AVANSAT SAU METASTATIC, LA ADULȚI CĂRORA LI S-A ADMINISTRAT ANTERIOR CHIMIOTERAPIE CARE CONȚINE SĂRURI DE PLATINĂ

Data depunerii dosarului	03.08.2018
Număr dosar	27141

PUNCTAJ: 65





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pembrolizumabum
1.2. DC: Keytruda 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: L01XC18
1.4. Data eliberării APP: 17.07.2015
1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme, Marea Britanie
1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă
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 conform O.M.S nr. 1468 din 2018, actualizat

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

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie 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	Până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

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 la data de 19 iulie 2018 raportul de evaluare pentru medicamentul pembrolizumab, indicat „în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină,,.

Necesitatea terapeutică

Conform raportului publicat, incidența cancerului de vezică urinară în Franța, a fost estimată la 12.305 de cazuri în anul 2015 (cu 4961 de decese), 80% dintre diagnostice vizând pacienții de sex masculin. Tumorile de vezică urinară au fost cel mai frecvent raportate drept carcinoame uroteliale. S-a constatat că în 20%-30% din cazuri, tumorile de vezică urinară infiltrază stratul muscular.



Terapia curentă de primă linie pentru pacienții care prezentau cancer urotelial în stadiu metastatic, la data publicării raportului francez, era reprezentată de chimioterapia cu derivați de platină: M-VAC (méthotrexat, vinblastină, adriamicină și cisplatină) sau M-VAC-HD (asociază G-CSF), PCG (paclitaxel, cisplatină, gemcitabină) și GC (gemcitabină, cisplatină). Această terapie s-a adresat în mod particular pacienților eligibili pentru tratamentul cu cisplatină.

Pentru pacienții care nu întruneau criteriile de eligibilitate pentru administrarea de cisplatină, terapia de primă intenție recomandată a fost inițiată în funcție de caracteristicile pacienților (în principal, vizând statusul funcției renale și statusul de performanță ECOG), iar opțiunile terapeutice au fost reprezentate de:

- chimioterapia pe bază de carboplatină (protocoalele de prescriere din Franța recomandând administrarea carboplatinei în asocierea cu gemcitabina sau a carboplatinei, în asociere cu gemcitabină și paclitaxel),
- asocierea dintre paclitaxel și gemcitabină,
- mono-chimioterapia pe bază de taxani
- mono-chimioterapia cu gemcitabină
- tratament suportiv.

Pentru pacienții tratați anterior cu chimioterapie pe bază de săruri de platină au fost aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului 2 terapii de linia I: pembrolizumab (cu denumirea comercială Keytruda) și atezolizumab (cu denumirea comercială Tecentriq).

Supraviețuirea pacienților care au prezentat eșec la terapia cu săruri de platină, s-a constatat a fi mai mică de 1 an de zile, în prezența unui factor de risc (mediana supraviețuirii fiind de 7,3 luni), iar în prezența a 2 sau 3 factori de risc, supraviețuirea pacienților a fost limitată la mai puțin de 6 luni (mediana supraviețuirii a fost situată între 1,7 și 3,8 luni). Factorii de risc luați în considerare au fost următorii:

- nivelul de Hb < 10 g/dl,
- valoarea statusului de performanță =1 și
- prezența metastazelor hepatice.

Începând din anul 2009, medicamentul vinflunină, cu denumirea comercială Javlor, a fost autorizat pentru administrarea în monoterapie, la pacienții adulți, diagnosticați cu carcinom urotelial cu celule tranzitionale, în stadiu avansat sau metastatic, după raportarea eșecului terapiei cu săruri de platină (terapie de linia a 2 sau a 3-a). Alte terapii recomandate de ghidurile internaționale (ESMO și NCCN) pentru linia a doua au fost: gemcitabina (în monoterapie), paclitaxel (în monoterapie), docetaxel (în monoterapie), nivolumab (Opdivo) și atezolizumab (Tecentriq).

Tratamentul de linia a doua cu vinflunină s-a asociat cu o mediană a supraviețuirii globale de 7,2 luni (IC 95% [6,3 ; 8,1]), conform rezultatelor studiilor publicate, iar mediana supraviețuirii globale asociată terapiei cu paclitaxel sau cu docetaxel a fost de 7-9 luni și respectiv de 5-13 luni, în cazul administrării gemcitabinei.

Având în vedere rezultatele terapiilor disponibile pentru linia a doua, necesitatea medicală a fost considerată de către experții francezi ca fiind parțial acoperită.

Medicamentele comparator, considerate relevante în practica clinică din Franța de către experții francezi au fost:

- Vinflunină (DC Javlor)
- Gemcitabina în asociere cu cisplatină, pentru stadiile avansat sau metastatic
- Gemcitabina, în monoterapie
- Paclitaxel, în monoterapie
- Docetaxel, în monoterapie



Studii analizate de către experții francezi: KEYNOTE 045

Rezultatele acestui studiu randomizat, cu design deschis au evidențiat că pembrolizumabul, comparativ cu chimioterapia administrată (în funcție de alegerea investigatorului brațul de control a primit: paclitaxel, docetaxel sau vinflunină) crește supraviețuirea globală cu 2,9 luni (HR=0,73 IC95% [0,59; 0,91]) și nu influențează semnificativ supraviețuirea fără progresia bolii, în cazul pacienților diagnosticați cu carcinom urotelial local avansat, nerezecabil sau metastatic.

Poziția pembrolizumabului în strategia terapeutică

Dintre alternativele terapeutice care au primit autorizație de introducere pe piață pentru indicația *tratament de linia II-a pentru pacienții al căror diagnostic a fost de cancer urotelial stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic* se numără:

1. vinflunina
2. nivolumab
3. atezolizumab.

Eficacitatea nivolumabului comparativ cu chimioterapia de linia a II-a la pacienții care prezentau cancer urotelial stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic nu a fost stabilită în studii clinice. În schimb, terapia cu atezolizumab care a fost evaluată prin raportare la chimioterapie de linia a II-a, nu a demonstrat superioritate în privința supraviețuirii globale.

Recomandările ghidului societății europene de oncologie (ESMO) publicat în anul 2014 pentru tratamentul cancerului de vezică urinară, au fost:

- în cazul raportării progresiei tardive (> 12 luni), reinițierea chimoterapiei pe bază de săruri de platină
- în cazul raportării progresiei precoce (<12 luni) sunt disponibile 3 opțiuni terapeutice: vinflunină, taxan sau un medicament de investigație clinică.

Recomandările ghidului asociației europene de urologie publicat în anul 2016 privind terapia de linia a II-a a cancerului de vezică urinară stadiu metastatic au fost: vinflunină sau administrarea unui medicament testat în cadrul studiilor clinice.

Recomandările ghidului american din anul 2017 în privința terapiei de linia a II-a destinată cancerului de vezică urinară, după eșecul tratamentului cu un taxan, sau gemcitabină sau cu pemetrexed (vinflunina nefiind autorizată în SUA) au fost:

- pembrolizumab,
- atezolizumab,
- nivolumab
- durvalumab.

În acest context, pembrolizumabul reprezintă una dintre opțiunile terapeutice de linia a II-a sau a III-a pentru pacienții care prezintă carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care a progresat în timpul sau post administrare de chimioterapie care conține săruri de platină. Terapia cu Keytruda a fost asociată cu un risc crescut de decese cu debut precoce (în primele 2 luni de tratament), comparativ cu chimioterapia. Mortalitatea precoce a fost influențată de următorii factori:

- prezența metastazelor hepatice,
- evoluția rapidă a bolii neoplazice în urma administrării de chimioterapie pe bază de săruri de platină.



Beneficiului terapeutic aferent pembrolizumabului a fost considerat **important** de către experții francezi, iar beneficiul adițional față de chimioterapia cu paclitaxel, sau cu docetaxel sau vinflunină a fost considerat minor.

Numărul estimat de pacienți pentru care terapia cu Keytruda este recomandată a fost de 2300 per an.

2.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a evaluat medicamentul cu DCI pembrolizumabum indicat ca opțiune: „*în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină*” și a **recomandat rambursarea** numai dacă:

- administrarea medicamentului este întreruptă după 2 ani de zile de tratament continuu sau mai devreme dacă s-a înregistrat progresia bolii;
- sunt respectate condițiile prevăzute în acordul de acces la terapie.

Raportul de evaluare a fost publicat în data de 25 aprilie 2018 pe site-ul oficial al institutului, având nr. 519. La momentul evaluării pembrolizumabului medicamentele rambursate prin sistemul de sănătate național pentru tratamentul pacienților cu stadiu local avansat sau metastazat, tratat anterior cu chimioterapie pe bază de platină erau reprezentate de docetaxel, paclitaxel sau cel mai bun tratament suportiv. Comparativ cu primele 2 alternative terapeutice, pembrolizumabul s-a dovedit a crește semnificativ supraviețuirea globală, conform rezultatelor studiului clinic KEYNOTE-045. În plus, eficacitatea pembrolizumabului administrat pacienților care prezentau carcinom urotelial PDL1 pozitiv s-a dovedit a fi mai mare față de efectul pembrolizumabului asupra parametrilor de eficacitate la pacienții fără PDL1. Această constatare nu s-a reflectat însă în avizul pozitiv de rambursare.

2.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate- SMC

Medicamentul pembrolizumab indicat pentru „*tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină,*” a primit **aviz favorabil pentru rambursare** în Scoția, însă durata terapiei a fost limitată la 2 ani. Raportul de evaluare a pembrolizumabului având nr. 1291/18 a fost publicat în data de 12 februarie 2018 pe site-ul autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția.

Pembrolizumabul aparține clasei de anticorpi monoclonali acționând prin blocarea interacțiunii dintre receptorul implicat în apoptoză (PD-1) și liganzii PD-L1 și PD-L2. Ca urmare, activitatea funcțională a limfocitelor țintă este crescută, fiind facilitată activitatea antitumorală mediată imun.

Eficacitatea și siguranța pembrolizumabului în cancerul urotelial au fost evaluate în studiul de fază III, Keynote-045. Carcinomul urotelial se dezvoltă preponderent la nivelul vezicii urinare, (peste 90%), însă 8% dintre tumorile tractului urotelial își au originea în pelvisul renal, iar 2% provin de la nivelul ureterului și al uretrei. Conform rezultatelor studiului clinic amintit, pembrolizumabul crește semnificativ supraviețuirea globală, comparativ cu chimio-monoterapia.

La data evaluării tehnice, în Scoția nu exista nicio terapie standard pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic la pacienții a căror boală a progresat în timpul sau după administrarea chimioterapiei asociate cu săruri de platină. Ghidul Clinic European precum și cel specific Regatului Unit recomandau utilizarea cisplatinei în asociere cu gemcitabina, a taxanilor, a vinfluninei, a celui mai bun tratament suportiv sau administrarea unui medicament de investigație clinică, ca terapii de linia a-II-a pentru cancerul urotelial.



Deseori pacienții nu au fost considerați eligibili pentru administrarea chimoterapiei agresive, iar dovezile de eficacitate a terapilor recomandate au fost limitate. Tolerabilitatea medicamentelor citotoxice utilizate în mod curent în Scoția a fost scăzută mai ales pentru persoanele vârstnice.

Prin raportare la terapiile existente, Comitetul de experți scoțieni a decis că pembrolizumabul îndeplinește criteriile de extindere a supraviețuirii în stadiul terminal de boală.

Avizul favorabil rambursării a fost acordat luându-se în considerare beneficiile schemei de acces a pacienților la terapie precum și punctele de vedere ale pacienților și ale specialiștilor clinicieni privind inițierea terapiei cu pembrolizumab.

Numărul estimat de pacienți pentru care terapia cu Keytruda ar fi recomandată a fost de 51 pentru primul an de tratament, respectiv 54 de pacienți pentru anul 5.

Medicamentele relevante pentru a fi considerate comparator pentru pembrolizumab au fost următoarele: nivolumab, atezolizumab, paclitaxel, carboplatină+gemcitabină, cisplatin+gemcitabină.

Menționăm că la data prezentei evaluări în vederea rambursării medicamentului Keytruda în România pentru tratamentul cancerului urotelial, autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția nu a acordat aviz favorabil rambursării în Scoția pentru medicamentele nivolumab și atezolizumab indicate pentru aceeași patologie ca pembrolizumabul.

2.2.3.1 ETM bazată pe cost-eficacitate- IQWiG

Comitetul Federal Comun (G-BA) a solicitat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) analiza beneficiului terapeutic adițional pentru medicamentul pembrolizumab, în conformitate cu dispozițiile Codului § 35a SGB V. Evaluarea a avut loc în baza unui dosar întocmit de compania farmaceutică. Dosarul a fost transmis IQWiG în data de 11.09.2017.

G-BA a luat în considerare diferite grupuri de pacienți, reprezentând 2 situații diferite, pentru stabilirea terapiei comparator adecvate. Acestea sunt prezentate în tabelul următor.

Tabelul 1: Situații cu privire la evaluarea beneficiilor adiționale asociate pembrolizumabului versus terapiile comparator

Situație	Indicație	Terapie comparator adecvată ^a
1	Pacienți care nu sunt eligibili pentru o terapie pe bază de cisplatină (terapie de primă linie)	Chimioterapie la alegerea medicului
2	Pacienți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină	în caz de recidivă timpurie (≤ 6 luni): <ul style="list-style-type: none">▪ vinflunină în caz de recidivă tardivă (> 6 până la 12 luni): <ul style="list-style-type: none">▪ vinflunin sau▪ un nou ciclu de chimioterapie pe bază de cisplatină (pentru pacienți eligibili pentru o astfel de terapie, în funcție de progresia bolii, starea generală și tolerabilitatea terapiei de primă linie)

a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA; G-BA: Comitetul Federal Comun.

Prima situație menționată corespunde altei indicații aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru Keytruda.



Însă pentru cea de-a doua situație au fost analizate rezultatele studiului clinic KEYNOTE-045. Experții germani au concluzionat că pembrolizumabul pentru pacienții al căror diagnostic a fost de carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care au beneficiat deja de chimioterapie pe bază de săruri de platină, prezintă un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil față de terapia cu vinflunină.

Raportul menționează că decizia finală în privința existenței beneficiilor suplimentare o deține Comitetul Federal Comun.

2.2.3.2 ETM bazată pe cost-eficacitate- G-BA

Pe site-ul oficial al Comitetului Federal Comun din Germania (G-BA) este publicată rezoluția privind evaluarea medicamentului pembrolizumab având indicația menționată la punctul 1.9.

Conform rezoluției publicate, DCI pembrolizumabum a primit aviz pozitiv din partea G-BA, fără restricții comparativ cu RCP Keytruda.

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 Pembrolizumabum este rambursat în 12 state membre ale Uniunii Europene, în regim de 100%. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda și Suedia.

4. RECOMADĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE

Conform datelor din literatura de specialitate, cancerul urotelial prezintă o evoluție agresivă, diagnosticarea acestuia în stadiul metastatic fiind asociată cu supraviețuirea la 5 ani de 5%. Peste 90% din tumorile tractului urotelial aparțin vezicii urinare, 8% își au originea în pelvisul renal, iar 2% provin de la nivelul ureterului și al uretrei.

Ghidul Societății Europene de Oncologie publicat în anul 2014 și intitulat „**Cancerul de vezică urinară: Ghidurile de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire**” precizează că ratele de răspuns cu monochimioterapie sunt mai mici decât cele obținute cu asocieri, însă supraviețuirea fără progresia bolii s-a dovedit a fi limitată cu ambele opțiuni. Rezultatele depind de selecția pacienților. Dintre factorii independenți de prognostic nefavorabil pentru supraviețuire în cazul pacienților cu eșec al chimioterapiei pe bază de săruri de platină, au fost validați și definiți următorii: IP >0, nivelul hemoglobinei <10 g/dl și prezența metastazelor hepatice. Rezultatele studiului clinic de fază III, randomizat în care a fost evaluat medicamentul vinflunină în asociere cu cel mai bun tratament suportiv, comparativ cu cel mai bun tratament suportiv, terapii administrate pacienților cu boală metastatică progresivă după tratamentul de linia întâi cu chimioterapie asociată cu săruri pe bază de platină, au arătat următoarele:

- rata de răspuns global 8,6% (activitate modestă);
- un beneficiu clinic semnificativ cu un profil de siguranță favorabil pentru vinflunină;
- un beneficiu semnificativ în privința supraviețuirii în favoarea vinfluninei.

Precizăm că ghidul societății europene de oncologie pentru tratamentul cancerului de vezică urinară nu a fost actualizat din anul 2014.



Ghidul Asociației Europene de Urologie publicat în 2019 și intitulat „*Carcinom urotelial de tract urinar superior*” a evidențiat că tratamentul de linia a II-a a rămas o provocare pentru pacienții diagnosticați cu această afecțiune.

Într-o analiză post-hoc a unui subgrup de pacienți al căror diagnostic a fost de cancer urotelial metastatic sau local avansat, vinflunina s-a dovedit a fi la fel de eficace ca în cazul administrării acesteia la pacienții pretratați cu chimioterapie pe bază de cisplatină care prezentau cancer metastatic de vezică urinară.

Pembrolizumabul, altă alternativă terapeutică pentru pacienții cu carcinom urotelial de tract urinar superior tratați în prealabil cu chimioterapie care conține săruri de platină, s-a dovedit a reduce riscul de mortalitate cu 50%.

Atezolizumabul, una dintre noile variantele de medicamente aprobate ca linia a II-a pentru aceeași patologie ca și pembrolizumabul, a determinat creșterea supraviețuirii globale, comparativ cu chimioterapia, conform rezultatelor unui studiu de fază II. Aceste rezultate nu au fost susținute de rezultatele altui studiu clinic, efectuat ulterior, de fază III, care a evidențiat că profilul de siguranță aferent atezolizumabului a fost superior chimioterapiei. Rezultate similare au fost observate atunci când analizele au fost limitate la subgrupul pacienților care prezentau carcinom urotelial de tract urinar superior metastatic.

5. COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus următoarele medicamente drept comparator pentru pembrolizumabum:

1. paclitaxelum
2. docetaxelum
3. gemcitabinum.

Precizăm că niciuna dintre opțiunile propuse de solicitant nu respectă definiția comparatorului, prevăzută în O.M.S nr. 861/2014 actualizat.

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1.HAS - BT important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1.NICE/SMC –aviz pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie	15
2.2. IQWIG/GBA – aviz pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA)	15
3. Statutul de compensare al DCI Pembrolizumabum în statele membre ale UE – 12 state	20
4. Calculul costurilor terapiei	
Impactul bugetar al terapiei cu pembrolizumab, raportat la comparatorii propuși de solicitant nu poate fi estimat	0
TOTAL PUNCTAJ	65 de puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Pembrolizumabum** **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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul pembrolizumab indicat: „ în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină”.

Amintim că medicamentul Keytruda este menționat în *Lista medicamentelor supuse unei monitorizări suplimentare* publicată pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului care poate fi vizualizată accesând următorul link: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>.

Raport finalizat în data de: 07.08.2019

Șef DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

