



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE:

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

Data depunerii dosarului

04.07.2017

Număr dosar

28070

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1.DCI: PEMBROLIZUMABUM

1.2.DC: KEYTRUDA 50 mg

1.3.Cod ATC: L01XC18

1.4.Data eliberării APP: 17.07.2016, extensie 31.01.2017

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

1.6.Tip DCI: nou

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

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

1.8.Preț (lei) conform CaNaMed versiunea martie 2017

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

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

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, <i>non-small cell lung carcinoma</i>), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.	200 mg la 3 săptămâni, pentru NSCLC care nu a fost tratat anterior cu chimioterapie	Până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

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

Vârstnici:

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

Insuficiență renală

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată;
- tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară;
- tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Melanom ocular

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

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



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial la data de 16 iunie 2017 raportul de evaluare [2] pentru medicamentul pembrolizumabum, indicat *în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.*

Necesitatea medicală

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

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

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

Managementul NSCLC are la bază terapia sistemică. Tratamentul standard este terapia combinată: o sare de platină (cisplatină sau dacă aceasta este contraindicată, carboplatină) în asociere cu gemcitabină, taxani (docetaxel și paclitaxel), vinorelbina sau pemetrexed pentru tipul non-scuamos.

Recidivele sunt frecvente iar supraviețuirea globală mediană rămâne de aproape de un an.

Medicamente comparator, relevante în practica clinică din Franța

În funcție de tipul neoplasmului pulmonar următoarele medicamente sunt utilizate în practica medicală:

- ❖ cancer pulmonar cu celule non-mici indiferent de tipul histologic
 - cisplatina – derivat de platină indicat în cancerul bronșic,
 - carboplatina – derivat de platină,
 - gemcitabina – antimetabolit antipirimidinic, indicată în tratamentul cancerului bronșic cu celule non-mici, local avansat sau metastatic; beneficiu terapeutic important; beneficiul adițional nu a fost determinat;
 - docetaxel- taxan, indicat în tratamentul cancerului bronșic cu celule non-mici, local avansat sau metastatic, după eșecul chimioterapiei; în asociere cu cisplatina este utilizat în cancerul bronșic cu celule non-mici, nerezecabil, local avansat sau metastatic la pacienții care nu au primit anterior, chimioterapie; beneficiul terapeutic este important; beneficiul suplimentar este minor (ASMR IV) în asociere cu cisplatină comparativ cu vinorelbina+cisplatină;
 - paclitaxel – taxan, indicat în asociere cu cisplatina în cancerul bronșic cu celule non-mici la pacienții pentru care chirurgia cu potențial curativ și/sau radioterapia nu sunt indicate;
 - vinorelbina- chimioterapic, indicat în carcinomul pulmonar cu celule non-mici prezintă beneficiu terapeutic important; beneficiul adițional nu a fost determinat;



- ❖ cancer pulmonar cu celule non-mici tip scuamos
 - necitumumab, anticorpi anti-EGFR, indicat în asociere cu chimioterapia pe bază de gemcitabină și cisplatină, pentru tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu cancer bronșic cu celule non-mici tip scuamos, local avansat sau metastatic care exprimă receptorii factorului de creștere epidermală (EGFR) care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala lor
- ❖ cancer pulmonar cu celule non-mici tip non-scuamos
 - pemetrexed, antimetabolit, analog al acidului folic, indicat în asociere cu cisplatina pentru terapia de primă linie la pacienții diagnosticați cu cancer bronșic cu celule non-mici, local avansat sau metastatic cu histologie predominant non-scuamoasă; beneficiul terapeutic important; nu prezintă beneficiu adițional (ASMR V),
 - bevacizumab, anticorp monoclonal antiVEGF, indicat în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină, ca prima linie terapeutică la pacienții adulți diagnosticați cu cancer bronșic cu celule non-mici, avansat, neoperabil, metastatic sau recidivat la care histologia nu este predominant scuamoasă; beneficiul terapeutic este important; nu prezintă beneficiu adițional,
- ❖ tratament de întreținere în cancerul pulmonar cu celule non-mici, non-scuamos: pemetrexed, descris anterior.

Analiza informațiilor disponibile privind eficacitatea și siguranța medicamentului pembrolizumab

Siguranța și eficacitatea medicamentului pembrolizumab au fost investigate în cadrul unui studiu clinic multicentric, deschis, de fază III, randomizat, intitulat KEYNOTE-024, controlat versus tratamentul standard cu săruri de platină (5 duble terapii inclusiv un derivat de platină ales de investigator).

Pacienții înrolați au fost adulți diagnosticați cu neoplasm pulmonar cu celule non mici, metastatic, cu scor tumoral STP $\geq 50\%$ fără mutație tumorală EGFR sau ALK, naivi la tratamentul sistemic.

Data de începere a studiului a fost 19 septembrie 2014 când a fost randomizat primul pacient, perioada de înrolare s-a finalizat în 29 octombrie 2015 (data când a fost recrutat ultimul pacient). Data estimativă de finalizare a analizei după monitorizarea pe termen lung s-a considerat mai 2018. Analiza finală a fost desfășurată în 9 mai 2016.

Obiectivul principal urmărit a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) definită ca *perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii sau deces, indiferent de cauză*. Progresia bolii a fost evaluată de un comitet independent (CRI), conform criteriilor RECIST v.1.1., care nu a cunoscut tratamentul pentru fiecare pacient.

Obiectivul secundar urmărit a fost supraviețuirea globală (SG) definită ca *perioada cuprinsă între randomizare și deces indiferent de cauză*.

Alte obiective vizate:

- rata de răspuns obiectiv (RRO) definită ca *procentul de pacienți care au obținut un răspuns complet sau parțial*,
- toleranța, evaluată prin - evenimente nedorite, examene biologice, semne vitale și electrocardiografic.

Obiective exploratorii:

- SFP și RRO evaluate de către CRI plecând de la criteriile irRC (criterii de răspuns privind imunitatea),
- supraviețuirea fără progresia secundară (SFP2) definită ca *perioada cuprinsă între randomizare și data la care s-a înregistrat a doua progresie a bolii după inițierea unui nou tratament anti-canceros sau decesul indiferent de cauză*,



- cel mai bun răspuns,
- durata până la răspuns,
- durata răspunsului,
- calitatea vieții evaluată prin chestionarele EORTC QLQ-C30 (evaluează calitatea vieții pacienților diagnosticați cu cancer), EORTC QLQ-LC31 (evaluează în mod specific calitatea vieții pacienților diagnosticați cu cancer bronhopulmonar) și scala EQ-5D (datele privind calitatea vieții ajustate în funcție de anii de viață pentru construirea modelelor economice).

Criterii de includere:

- ✓ vârsta ≥ 18 ani,
- ✓ diagnostic de NSCLC metastatic (stadiul IV) confirmat histologic sau citologic,
- ✓ prezența a cel puțin unei leziuni măsurabile definită conform criteriilor RECIST v.1.1.,
- ✓ lipsa mutațiilor EGFR sau ALK,
- ✓ pacienții nu au fost tratați cu tratament chimioterapic sistemic pentru NSCLC metastatic,
- ✓ exprimare PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ determinat printr-un test de imunohistochimie (IHC),
- ✓ speranța de viață de cel puțin 3 luni,
- ✓ scor ECOG 0 sau 1,
- ✓ lipsa antecedentelor tumorale cu excepția: carcinomului cu celule bazale ale pielii, carcinom superficial al vezicii urinare, cancerului cu celule scuamoase, cancerului de col uterin in situ sau beneficiari ai unui tratament curativ fără semne de recidivă a bolii în ultimii 5 ani,
- ✓ pacienții care au urmat chimioterapie și/sau radioterapie adjuvantă/neoadjuvantă au putut fi înrolați în studiul clinic dacă aceste terapii au fost întrerupte cu 6 luni înainte de diagnosticarea afecțiunii metastatice.

Studiul s-a desfășurat în 142 de centre din 6 țări (Australia – 6 centre, Austria-6, Belgia – 4, Canada – 4, Franța-6, Germania – 6 centre, Israel – 6, Italia – 12, Japonia – 23, Marea Britanie – 9, Spania – 9, SUA -46, Țările de Jos – 3, Ungaria -8, Noua Zeelandă -1).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra:

- pembrolizumab într-o doză de 200 mg la fiecare 3 săptămâni (n=154),
- chimioterapie care conține săruri de platină alese de investigator (n=151; pemetrexed+carboplatină, pemetrexed+cisplatină, gemcitabină+cisplatină, gemcitabină+carboplatină sau paclitaxel+carboplatină).

La pacienții cu tipul non-scuamos s-a putut administra pemetrexed ca tratament de întreținere.

Pacienții au fost tratați cu pembrolizumab până la apariția toxicității inacceptabile sau până la progresia bolii. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic, iar investigatorul a observat un beneficiu clinic, a fost permisă continuarea tratamentului după confirmarea progresiei bolii. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni.

Studiul a **exclus** pacienții care prezentau:

- aberații genomice tumorale EGFR sau ALK;
- boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani de la tratament;
- afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau
- care au fost expuși la doze de radiații toracice de peste 30 Gy în ultimele 26 de săptămâni.



Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la fiecare 9 săptămâni. Pacienții tratați cu chimioterapie care au prezentat progresia bolii evaluată independent au avut posibilitatea de a schimba tratamentul cu pembrolizumab.

Rezultatele studiului clinic Keynote-024

305 pacienți au fost randomizați: 154 în grupul pembrolizumab și 151 în grupul care a urmat tratament standard.

Caracteristicile inițiale au fost:

- vârsta mediană 65 ani (54% cu vârsta de 65 ani sau peste);
- 61% bărbați;
- 82% de rasă caucaziană,
- 15% asiatici;
- statusul de performanță ECOG 0 și 1 la 35% și respectiv 65%.

Particularitățile cancerului NSCLC:

- scuamos (18%)
- non-scuamos (82%);
- M1 (99%);
- metastaze cerebrale (9%).

Tabelul nr. I – Rezultatele studiului clinic Keynote-024

Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la fiecare 3 săptămâni n=154	Chimioterapie n=151
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	73 (47%)	116 (77%)
Risc relativ* (II 95%)	0,50 (0,37 – 0,68)	
Valoarea p [†]	<0,001	
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	10,3 (6,7 - NA)	6,0 (4,2 – 6,2)
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	44 (29%)	64 (42%)
Risc relativ* (II 95%)	0,60 (0,41 – 0,89)	
Valoarea p [†]	0,005	
Durata mediană exprimată în luni (II 95%)	Nu a fost atinsă (NA - NA)	Nu a fost atinsă (9,4 - NA)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO % (II 95%)	45% (37 - 53)	28% (21 - 36)
Răspuns complet %	4%	1%
Răspuns parțial %	41%	27%
Durata răspunsului[‡]		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+ - 14,5+)	6,3 (2,1+ - 12,6+)
% cu durata ≥ 6 luni	88% [§]	59% [¶]

* Riscul relativ (pembrolizumab comparativ cu chimioterapie) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 43 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

¶ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 16 pacienți cu răspunsuri timp de 6 luni sau mai mult

NA = nu este disponibil



Supraviețuirea fără progresia bolii în momentul analizei finale a fost de 11,2 luni (valoare mediană) cu 10,3 luni în brațul pembrolizumab și 6 luni în brațul care a primit tratament standard. A rezultat un câștig absolut de 4.3 luni pentru pembrolizumab (HR=0.50 CI95% [0.37;0.68], $p<0.001$).

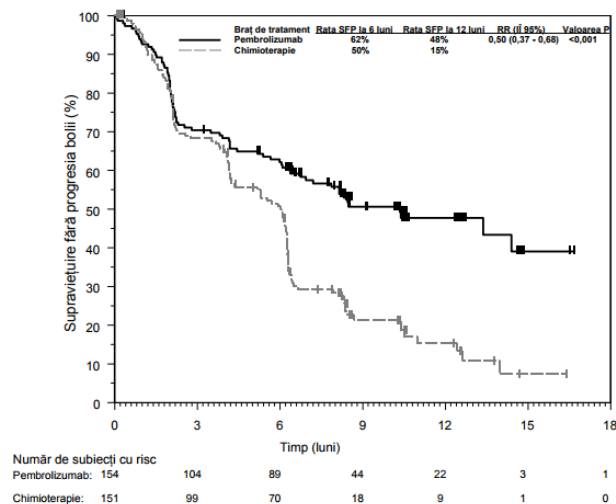
Valoarea mediană a supraviețuirii globale nu a fost atinsă în niciunul din brațele de tratament. Rata de hazard pentru SG, HR=0.6, CI95% [0.41;0.89], $p=0.005$. 44% dintre pacienții aflați în brațul comparator s-au mutat în brațul pembrolizumab.

Rata de răspuns obiectiv a fost 44.8% versus 27.8% pentru pembrolizumab comparativ cu tratamentul standard.

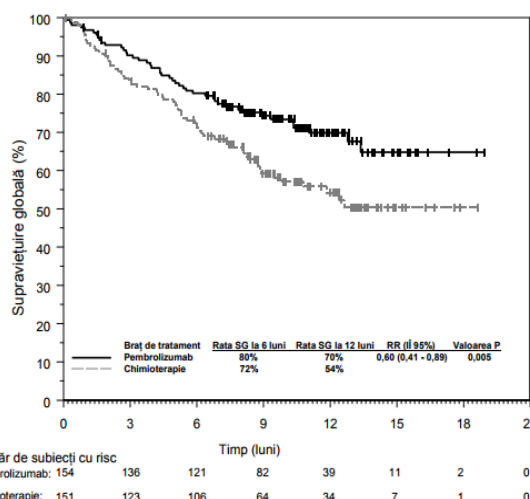
Design-ul deschis al studiului și caracterul exploratoriu nu au permis obținerea unei concluzii viabile privind calitatea vieții.

S-au înregistrat 108 decese (35.4%) dintre care:

- 44 (28.6%) în grupul pembrolizumab,
- 64 (42.4%) în grupul care a urmat tratament standard.



Curba Kaplan-Meier pentru SFP



Curba Kaplan-Meier pentru SG

(populația aflată în intenție de tratament)

Profilul de toleranță a fost superior pentru grupul pembrolizumab în raport cu chimioterapia, în special referitor la incidența evenimentelor nedorite de grad ≥ 3 (53.2% în grupul pembrolizumab față de 72.7% în grupul tratat cu chimioterapie).

Principalele reacții adverse au fost: distiroidia (18.8% versus 2.6% în urma terapiei standard) și pneumopatia inflamatorie (5.8% versus 0.7% după tratamentul standard).

În cadrul unei analize de subgrup, realizată pe un nr. mic de pacienți nefumători, a fost observat un beneficiu redus al pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia, în termeni privind supraviețuirea; numărul mic de pacienți, nu a permis formularea unei concluzii definitive.

Concluzii ale experților HAS

Beneficiul terapeutic pentru medicamentul pembrolizumab, indicat în *monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive este important.*



Beneficiul terapeutic adițional este moderat (ASMR III), având în vedere următoarele informații:

- superioritatea monoterapiei cu pembrolizumab, comparativ cu dubla terapie cu derivați de platină, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală, conform analizei intermediare,
- rezultatele studiului clinic în care au fost înrolați numai pacienți diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, metastatic, cu tumori care exprimă un scor tumoral PD-L1 $\geq 50\%$.

Pembrolizumab reprezintă un tratament de primă intenție pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm pulmonar metastatic fără mutații EGFR sau ALK care exprimă PD-L1 (STP ≥ 50).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a evaluat medicamentul cu DCI Pembrolizumab indicat ca opțiune pentru: „tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la pacienții adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive” și a **recomandat rambursarea** numai dacă [3]:

- tumorile exprimă PD-L1, scorul tumoral este de cel puțin 50% și nu există mutații tumorale ale receptorului factorului de creștere epidermal sau kinazei limfomului anaplastic,
- tratamentul cu pembrolizumab este oprit după 2 ani de terapie, dacă nu se înregistrează progresia bolii.

Considerăm că aceste două precizări nu reprezintă restricții ale indicației din RCP-ul aprobat centralizat.

Pacienții diagnosticați cu NSCLC metastatic, netratat anterior, ale căror tumori exprimă cel puțin 50% PD-L1 și nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive au opțiuni limitate de tratament. În practica curentă din Regatul Unit se utilizează terapii cu derivați de platină, un chimioterapic și cisplatină (cu sau fără tratament de întreținere cu pemetrexed pentru afecțiunea cu celule non-scuamoase).

Pacienții cu NSCLC prezintă simptome debilitante, de aceea ameliorarea calității vieții este importantă. Exprimarea tumorală PD-L1 trebuie confirmată printr-un test valid.

Pembrolizumab este, în general, bine tolerat și determină creșterea supraviețuirii, beneficiu terapeutic important comparativ cu tratamentul standard. Acest medicament este poziționat în cadrul strategiei terapeutice, ca opțiune pentru pacienții diagnosticați cu NSCLC metastatic, netratat, PD-L1 pozitiv.

Informațiile privind eficacitatea clinică a pembrolizumabului au fost obținute din studiul clinic Keynote-024, considerat generalizabil în practica clinică din Marea Britanie, care a fost descris anterior în raport.

Cu toate că au existat dovezi suficiente că pembrolizumab a determinat un câștig important în ceea ce privește supraviețuirea, dimensiunea exactă a avantajului terapeutic nu a putut fi cuantificată datorită imaturității datelor. Experții clinicieni au concluzionat că limitarea duratei tratamentului cu pembrolizumab la 2 ani este clinic plauzibilă dar perioada optimă de tratament nu a fost determinată.

Nu au fost identificate subgrupuri clinic relevante.



Modelul economic propus de companie a fost acceptat de evaluatori și luat în considerare în procesul decizional privind eficacitatea pembrolizumabului.

Au fost identificate 3 surse principale de incertitudine în cadrul modelului:

- 1) durata tratamentului: scorul ICER a crescut o dată cu creșterea perioadei de tratament,
- 2) metoda optimă pentru extrapolarea supraviețuirii globale în studiul Keynote-024 a fost dificil de determinat; s-a considerat că toate momentele temporale extrapolate (22, 14 și 30 săptămâni) sunt la fel de plauzibile,
- 3) valorile de utilitate privind supraviețuirea pe termen lung, derivate din Keynote-024 sunt implauzibile de mari, iar ajustarea acestora la norma populațională este conservativă.

Comitetul experților evaluatori a concluzionat că deși există suficiente dovezi că pembrolizumab prezintă un beneficiu important în ceea ce privește prelungirea vieții pentru pacienții diagnosticați cu NSCLC stadiu IV, metastatic, PD-L1 pozitiv, netratat anterior, comparativ cu terapia standard, dimensiunea exactă a câștigului supraviețuirii globale este incertă datorită datelor imature.

Intervalul pentru scorul ICER identificat de Comitetul de experți variază între £ 46 083 și £ 61 577 per QALY câștigat. S-a considerat că acest interval prezintă o oarecare incertitudine care trebuie luată în considerare când se estimează dacă utilizarea pembrolizumabului este eficientă în cadrul sistemului de sănătate britanic.

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

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

2.2.2. SMC

Medicamentul pembrolizumab administrat pentru *tratamentul de linia întâi în carcinomul pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la pacienții adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive a fost acceptat în vederea rambursării* [4] în Scoția, cu condiția ca durata terapiei să nu depășească 2 ani.

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

Informații privind eficacitatea medicamentului pembrolizumab

Pembrolizumab este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2.

Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. Pembrolizumab potențează răspunsurile celulelor T și facilitează activitatea anti-tumorală mediată prin mecanism imun.

Studiul clinic care a stat la baza evaluării a fost Keynote- 024, descris anterior în raport.

Rezultatele obținute din a doua analiză intermediară (analiza finală pentru SFP) mediana perioadei de monitorizare a fost 11.2 luni în momentul în care 44% dintre pacienții tratați cu chimioterapie au trecut în brațul pembrolizumab, ca urmare a progresiei bolii și 58% dintre pacienții tratați cu pembrolizumab au continuat acest tratament.



La raportarea a 189 evenimente/decese, mediana SFP a fost 10.3 luni pentru pembrolizumab și 6 luni în grupul de pacienți care au urmat chimioterapie. Rata de hazard pentru progresia bolii sau deces a fost $HR=0.5$ (95% CI [0.37;0.68], $p<0.001$). S-a estimat că la 6 luni, 62% dintre pacienții tratați cu pembrolizumab și 50% dintre cei care au urmat tratament chimioterapic nu au prezentat progresia bolii iar la 12 luni, 47% respectiv 15% nu au înregistrat evoluția afecțiunii. Pembrolizumab a fost superior statistic și numeric chimioterapiei pentru toate subgrupurile pre-specificate, inclusiv pacienții cu histologie scuamoasă.

La a doua analiză intermediară au fost înregistrate 108 decese; la 6 luni procentul estimat de pacienți încă în viață era 80% în grupul pembrolizumab și 72% în grupul tratat cu chimioterapie iar la 12 luni, 70% și 54%. Rata de hazard a fost $HR=0.6$ (95% CI [0.41;0.89], $p=0.005$). Valoarea mediană a supraviețuirii globale nu a fost atinsă în niciunul dintre grupuri.

Datorită beneficiului terapeutic prezentat de pembrolizumab în ceea ce privește supraviețuirea, studiul a fost oprit devreme, după a doua analiză intermediară și toți pacienții din brațul comparator au primit pembrolizumab.

Rata de răspuns obiectiv a fost 45% pentru pacienții din grupul pembrolizumab și 28% pentru cei tratați cu chimioterapie, diferența estimată fiind de 17% (95% CI [6;27]). Medianeii duratei până la răspuns a fost 2.2 luni în ambele grupuri dar mediana duratei răspunsului nu a fost atinsă pentru pembrolizumab și a fost de 6.3 luni în grupul cu chimioterapie.

Au fost folosite două chestionare în vederea estimării calității vieții: EORTC QLQ-C30 și EORTC QLQ-LC13 aplicate în ciclurile 1 și 3 iar ulterior, la fiecare 9 săptămâni. Cel mai mic scor pentru EORTC QLQ-C30 determinat din perioada inițială până în săptămâna 15 a fost +6.94 pentru pembrolizumab și -0.88 pentru chimioterapie; diferența a fost de 7.82 (95% CI [2.85;12.79], $p=0.002$).

40% dintre pacienți și-au îmbunătățit statusul general de sănătate/scorul QoL în săptămâna 15 comparativ cu 26% dintre cei care au urmat chimioterapie.

Modificările de utilitate constatate pe scala VAS din momentul inițial până în săptămâna 15 au fost consistente cu rezultatele observate în analiza EORTC QLQ-C30.

Informații privind siguranța tratamentului cu pembrolizumab

Evenimente adverse cauzate de tratament au fost raportate de 73% dintre pacienții randomizați să primească pembrolizumab și 90% dintre cei care au urmat tratament chimioterapic. Reacții adverse de grad 3, 4 sau 5 au fost identificate la 27% dintre pacienții tratați cu pembrolizumab și 53% dintre cei care au primit chimioterapie. 21% dintre evenimentele raportate de fiecare grup au fost severe. 7.1% (pembrolizumab) versus 11% (chimioterapie) au fost situații care au necesitat oprirea tratamentului datorită reacțiilor adverse.

Cele mai frecvent raportate evenimente adverse (peste 10% din cazuri) în grupul pembrolizumab au fost:

- diaree, 14%;
- astenie, 10%;
- pirexie 10%;

Cele mai frecvente reacții adverse cauzate de chimioterapie au fost:

- anemie, 44%;
- emeză 43%;



- astenie 29%;
- scăderea apetitului, 26%;
- neutropenie, 23%;
- diaree 13%;
- reducerea nr. neutrofilelor, 13%;
- reducerea nr. trombocitelor, 12%;
- stomatită, 12%;
- constipație, 11%;
- trombocitopenie, 11%;
- reducerea nr. de limfocite, 11%;
- disgeuzie, 10%;
- creșterea creatininei serice, 10%.

29% versus 4.7% dintre pacienții tratați cu pembrolizumab și chimioterapie au raportat un eveniment advers imunitar, 10% vs. <1% reacții imune nedorite de grad 3 sau 4: reacții cutanate severe 3.9%, pneumonite 2.6% și colite 1.3%.

Informații privind eficacitatea clinică

Aproximativ 2/3 dintre pacienții cu NSCLC sunt diagnosticați când afecțiunea este într-un stadiu avansat. 23% până la 28% dintre pacienții diagnosticați cu NSCLC avansat prezintă expresia PD-L1 $\geq$ 50%.

Pacienții diagnosticați cu NSCLC avansat cu mutație EGFR negativă sunt tratați, ca primă linie terapeutică cu: 4 cicluri de cisplatină și pemetrexed (tipul non-scuamos) urmat de cisplatină/carboplatină și un agent de generația a treia – docetaxel, gemcitabină, paclitaxel sau vinorelbina.

Compania producătoare a solicitat ca pembrolizumab să fie evaluat după o administrare de maximum 35 de cicluri. În studiul clinic Keynote-024 numărul median de cicluri de tratament a fost 10.5 pentru pembrolizumab și 4 pentru chimioterapie.

Terapia cu pembrolizumab a produs un câștig de 4.3 luni în SFP comparativ cu chimioterapia, iar SFP a fost superioară în toate subgrupurile, inclusiv pentru pacienți cu histologie scuamoasă, pentru care terapiile eficiente sunt limitate.

Pembrolizumab a determinat și ameliorarea semnificativă a supraviețuirii globale comparativ cu chimioterapia deși valorile mediane nu au fost atinse în niciunul dintre grupuri. Studiul a fost întrerupt după a doua analiză intermediară din cauza beneficiilor semnificative privind supraviețuirea cu toate că s-a realizat trecerea de pe brațul cu chimioterapie pe cel cu pembrolizumab, pentru pacienții la care boala a progresat după chimioterapie. Datele pe termen lung sunt foarte limitate, mediana supraviețuirii a fost 11.2 luni.

44% dintre pacienți au realizat cross-over-ul de la chimioterapie la pembrolizumab, iar 58% dintre aceștia erau încă sub tratament cu pembrolizumab, la momentul celei de-a doua analize intermediare. Pacienții din fiecare grup, stabili din punct de vedere clinic, au putut să continue tratamentul după progresia bolii.

44% dintre pacienții care au primit tratament chimioterapic au fost tratați cu cisplatină și pemetrexed, iar 30%, cu pemetrexed în doza de menținere. În practica clinică un număr mic de pacienți, pentru care chimioterapia cu săruri de platină nu este recomandată, pot primi tratament chimioterapic cu un singur agent, iar rezultatele studiului Keynote-024 sunt aplicabile acestei categorii. Implicațiile sunt



neglijabile datorită numărului foarte mic.

Datele raportate de pacienți sunt limitate la 15 săptămâni și prin urmare efectul pembrolizumabului asupra rezultatelor raportate de pacienți după acest interval nu este cunoscut în prezent.

Studiul clinic de fază Ib Keynote-001 care a înrolat 27 de pacienți naivi la tratamentul NSCLC stadiul IV care prezentau un scor PD-L1 $\geq 50\%$ prezintă aplicabilitate limitată, deoarece pembrolizumabul nu a fost tratament de linia I.

Toți pacienții diagnosticați cu NSCLC avansat fără mutații tumorale pozitive EGFR sau ALK vor necesita testare PD-L1 pentru a determina dacă întrunesc scorul necesar continuării tratamentului cu pembrolizumab.

2.2.3. IQWIG/G-BA

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

Pembrolizumab a fost evaluat comparativ cu terapia comparatoare, adecvată ca prima linie în tratamentul cancerului metastatic pulmonar non-microcelular (NSCLC) la pacienții adulți cu tumori care exprimă PD-L1 și au un scor TPS $\geq 50\%$ fără mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) sau limfom anaplastic kinazei (ALK).

Comparatorii relevanți, în practica clinică din Germania, pentru pacienții care prezintă status de performanță ECOG 0, 1 sau 2 sunt:

- cisplatină în asociere cu vinorelbina, gemcitabină, paclitaxel, docetaxel sau pemetrexed,
- carboplatină în asociere cu vinorelbina, gemcitabină, paclitaxel, docetaxel sau pemetrexed, numai dacă pacienții prezintă risc crescut de reacții adverse după tratamentul cu cisplatină,
- carboplatină + paclitaxel.

Comparatorii considerați potriviți clinic, la pacienții cu ECOG 2 sunt monoterapiile cu gemcitabină sau vinorelbina, ca alternativă la tratamentul combinat pe bază de platină.

Studiul clinic care a stat la baza evaluării a fost Keynote-024, descris anterior în raport.

Pacienții au fost tratați până la progresia bolii, apariția efectelor secundare inacceptabile sau întreruperea tratamentului ca urmare a deciziei medicului sau a pacientului. Practic, tratamentul a fost limitat la numărul maxim de cicluri admisibile. După întreruperea medicației de studiu (ex. datorită progresiei bolii), pacienții au putut fi tratați în ambele brațe cu terapii secvențiale. Nu a existat nici o restricție asupra tratamentului ulterior.

Selecția schemei chimioterapice s-a realizat în mod individual, pentru fiecare pacient, de către investigator la momentul inițial, înainte de randomizare.

În ceea ce privește supraviețuirea globală, s-a constatat o diferență semnificativă statistic în favoarea pembrolizumabului comparativ cu cisplatina. Există o indicație de beneficiu terapeutic suplimentar pentru pembrolizumab comparativ cu cisplatina sau chimioterapia pe bază de carboplatină.

Analiza simptomatologiei a fost realizată prin intermediul scalelor specifice ale instrumentelor Organizației Europene pentru Cercetare și Tratamentul Cancerului (EORTC), chestionarele: Core 30 (QLQ-C30) și pentru Cancer pulmonar 13 (QLQ-LC13). În fiecare caz (dispnee, pierderea poftei de mâncare, greață și vărsături, constipație, alopecie, disfagie, durere la nivelul gurii și neuropatie periferică) au existat diferențe statistic semnificative în favoarea pembrolizumabului comparativ cu cisplatina sau chimioterapia pe bază de carboplatină.



Efectul pembrolizumabului în ceea ce privește astenia, insomnia și hemoptizia a fost mai puțin pronunțat comparativ cu cisplatina sau chimioterapia cu carboplatină. Pentru alte simptome nu s-au determinat diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament. Rezultatele obținute indică beneficiul suplimentar al pembrolizumabului comparativ cu cisplatina sau chimioterapia cu carboplatină.

Calitatea vieții a fost măsurată prin scala vizuală analogică aplicabilă (VAS) cu 5 dimensiuni (EQ-5D). Deteriorarea de până la 7 puncte nu a determinat nici o diferență statistic semnificativă între grupurile de tratament. La 10 puncte, s-a înregistrat o diferență statistic semnificativă în favoarea pembrolizumabului comparativ cu cisplatina sau chimioterapia pe bază de carboplatină. S-a considerat că per total, beneficiul terapeutic suplimentar al pembrolizumab nu este dovedit.

În ceea ce privește funcția fizică și socială, diferența a fost statistic semnificativă în favoarea pembrolizumabului comparativ cu cisplatina sau carboplatina. Există o indicație de beneficiu suplimentar pentru pembrolizumab. Referitor la funcțiile emoționale și cognitive, pembrolizumabul nu a produs un beneficiu comparativ cu chimioterapia.

În concluzie, pentru aceste 3 obiective s-a considerat că pembrolizumabul nu a dovedit un beneficiu suplimentar. Din punct de vedere al reacțiilor adverse s-a constatat nu există diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament. Pembrolizumabul nu determină o deteriorare mai mare sau mai mică, comparativ cu chimioterapia pe bază de cisplatină sau carboplatina. Referitor la reacțiile adverse grave de grad CTCAE ≥ 3 , s-a constatat o indicație de prejudiciu mai mic pentru pembrolizumab comparativ cu cisplatină sau chimioterapie pe bază de carboplatină.

Pe baza rezultatelor prezentate probabilitatea și amploarea beneficiu suplimentar al pembrolizumabului comparativ cu terapia comparator corespunzătoare au fost evaluate astfel:

- per ansamblu **există o indicație de beneficiu suplimentar semnificativ** în ceea ce privește **mortalitatea**,
- **există indicii de beneficii suplimentare** în ceea ce privește **morbiditatea, sănătatea, calitatea vieții și efectele secundare grave** (CTCAE grad ≥ 3),
- efectele adverse privind imunitatea reprezintă un dezavantaj pentru pembrolizumab.

În concluzia raportului se consideră că pentru pacienții diagnosticați cu NSCLC metastatic cu tumori care exprimă PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) fără activarea mutațiilor EGFR și ALK, în tratamentul de prima linie, **pembrolizumabum prezintă un beneficiu suplimentar considerabil** față de terapia comparator adecvată cu cisplatină sau carboplatină.

Comitetul Federal va decide asupra beneficiului suplimentar.

Pe site-ul oficial al G-BA nu este publicat un raport de evaluare pentru pembrolizumab.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Pembrolizumab este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene și în Norvegia: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia și Suedia.



4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

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

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

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



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



CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

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

1. gemcitabina administrată:

- în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienții cu carcinom bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat loco-regional sau metastazat,
- ca monoterapie, reprezintă o opțiune terapeutică pentru pacienții vârstnici sau care prezintă indice de performanță 2,

2. paclitaxel în asociere cu cisplatina, este indicat pentru tratamentul carcinomului bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici (NSCLC), la pacienții cărora nu li se vor efectua intervenții chirurgicale curative și/sau radioterapiei indicat în cancerul pulmonar cu celule altele decât celule mici, avansat local sau metastatic.

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

1) bevacizumabum

- în asociere cu chimioterapia cu săruri de platină este indicat în tratamentul de linia întâi al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) avansat, inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase,
- în asociere cu erlotinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar NSCLC avansat, inoperabil, metastatic sau recurent cu mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

2) erlotinibum

- tratament de primă linie în NSCLC local avansat sau metastatic, cu mutație activatoare EGFR,
- tratament de menținere la pacienții cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale EGFR și cu boală stabilă după tratamentul chimioterapic de primă linie,
- tratamentul pacienților cu NSCLC local avansat sau metastazat, indiferent de statusul mutațional EGFR, după eșecul terapeutic al cel puțin unui regim chimioterapic anterior

3) gefitinibum indicat în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici – NSCLC, avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR_TK,

4) afatinibum indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu inhibitori de tirozinkinază (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidență mutația activatoare a genei EGFR,

5) pemetrexed

- în asociere cu cisplatină este indicat ca tratament de primă linie în cancerul pulmonar NSCLC local avansat sau metastatic care prezintă o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase,
- ca monoterapie în terapia de linia a doua pentru NSCLC local avansat sau metastazat, cu o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase,



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

Considerăm că niciunul dintre medicamentele incluse în HG 720/2008 nu respectă definiția comparatorului, conform OMS 861/2014, în vigoare; segmentul populațional este altul pentru fiecare medicament, posibil comparator. În niciunul dintre cazuri nu sunt incluși pacienți adulți cu neoplasm pulmonar NSCLC, metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

5. Punctajul obținut

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWiG/GBA – există raport de evaluare	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
4. Calculul costurilor terapiei		
Nu există un medicament comparator pentru pembrolizumab	0	0
TOTAL PUNCTAJ	70 puncte	

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Pembrolizumab indicat:
„ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive”.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului KEYTRUDA 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, versiunea aprobată în 22 mai 2017;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Keytruda 50mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Keytruda 25mg/ml solution à diluer pour perfusion, Avis du 17 mai 2017;
3. National Institute for Health and Care Excellence, Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive metastatic non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance TA 447 published on 28 June 2017;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

-
4. Scottish Medicines Consortium, *Pembrolizumab 50 mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda)* SMC no. 1239/ 10 July 2017;
 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Dossierbewertung A17-06, Pembrolizumab* (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom), versiunea 1, 10.05.2017;
 6. S. Novello, M. Reck et al., *Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

