



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: PEMBROLIZUMABUM

**INDICAȚIA :** Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV.

Data depunerii dosarului	20.09.2018
Număr dosar	28881

**PUNCTAJ: 77**





## 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. Deținătorul APP: Merck Sharp&Dohme BV
- 1.6. Tip DCI: cunoscut
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	Pulbere pentru concentrat pentru soluție
<b>Concentrația</b>	50 mg
<b>Calea de administrare</b>	Intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie x 1 flacon x 50 mg

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>8328,56 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	8328,56 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Keytruda

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului conform RCP</b>
<b>KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV.</b>	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

*Grupe speciale de pacienți*

Vârștnici:



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

#### Insuficiență renală

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

#### Insuficiență hepatică

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

#### Melanom ocular

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

#### Copii și adolescenți

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

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Keytruda a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 04 aprilie 2018.

Comisia a concluzionat că:

**-Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Keytruda este **important** în indicația:  
„în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV” și a acordat aviz pozitiv pentru includerea în compensare a acestei indicații.

### 2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Keytruda a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 03 septembrie 2018.

În raportul NICE TA 540 medicamentul pembrolizumabum **nu este recomandat** ca opțiune terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar care au avut transplant autolog de celule stem și brentuximab vedotin și pembrolizumab este recomandat să fie utilizat în cadrul Cancer Drugs Fund ca o opțiune pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar care au avut brentuximab vedotin și nu pot avea transplant autolog de celule stem, numai dacă pembrolizumab este oprit după 2 ani de tratament sau mai devreme dacă persoana are un transplant de celule stem sau boala progresează.



### 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Keytruda a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1296/18) a fost publicat în data de 12 martie 2018.

Medicamentul cu DCI pembrolizumabum **este acceptat** pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV. Restricția SMC: tratamentul cu pembrolizumab este supus unei reguli clinice pentru o durată de doi ani. Numărul mediu de cicluri administrate /pacient în studiul KN-087 a fost de 13 (cca 10 luni de tratament), ceea ce înseamnă că durată maximă de 24 luni este un interval corespunzător și nu reprezintă în fapt o restricție.

### 2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Medicamentul pembrolizumabum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV. Raportul de evaluare a fost publicat în data de 30 august 2017.

Raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania demonstrează că DCI pembrolizumabum **nu aduce un beneficiu terapeutic suplimentar față de comparator**.

## 3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că pembrolizumabum este rambursat în **12 state** membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Suedia.

## 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Compania care deține autorizația de punere pe piață pentru medicamentul Pembrolizumabum a solicitat evaluarea acestei tehnologii medicale conform criteriilor aprobate pentru *DCI-urile utilizate în tratamentul bolilor rare sau a stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică*, publicate conform OMS 487/2017.



**4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni**

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu limfom Hodgkin. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul de oncologie listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.

Medicamentele destinate tratării afecțiunii amintite sunt:

**1. brentuximab vedotin** cu indicațiile:

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
  - o după transplant de celule stem autologe (TACS) sau
  - o după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament

**2. chlorambucilum** cu indicația:

Indicat în schemele de tratament al limfomului Hodgkin

**3. rituximabum** cu indicația:

Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NPLHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma)].

Medicamentul pembrolizumabum, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV, este singura alternativă terapeutică țintită.

Majoritatea pacienților cu LHc vor obține o remisie inițială în urma tratamentului, cu toate acestea rata de recidivă și rata de boală refractară sunt cuprinse între 10 și 20% în stadiile incipiente ale bolii și până la 30-40%, în funcție de tratament și caracteristicile inițiale, în stadii mai avansate. Pentru pacienții care recidivează, tratamentul constă într-un regim de chimioterapie (diferit de cel folosit în prima linie) urmat de chimioterapie în doze mari și transplant autolog de celule stem (TACS) cu sau fără radioterapie. După tratamentul inițial cu un regim chimioterapic combinat, aproximativ 5% până la 10% dintre pacienții cu LHc suferă de boală primară refractară, definită ca lipsa răspunsului sau progresie în decursul a 90 de zile de la tratament, iar, adițional, un procent de 10-30% dintre pacienții care au răspuns inițial vor recidiva.

Conform unui articol publicat în revista *Annals of Oncology*, în anul 2016 de către C. Y. Cheah, D. Chihara și colaboratorii (*Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes*), se precizează că durata medie de supraviețuire a fost de 2 ani (25,2 luni).

Se apreciază că pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV, speranța medie de supraviețuire este peste 12 luni.



**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.**

Studiile KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013 a urmărit eficacitatea pembrolizumab, sunt două studii multicentrice, deschise, de evaluare a tratamentului la 241 pacienți cu LHC. Aceste studii au inclus pacienți la care au eșuat TACS și tratamentul cu BV, care nu au fost eligibili pentru TACS deoarece nu au reușit să obțină o remisiune completă sau parțială la chimioterapia de salvare, în condițiile eșecului tratamentului cu BV sau care au eșuat la TACS fără să li se fi administrat tratament cu BV. Cinci subiecți din studiu nu au fost eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare. Ambele studii au inclus pacienți indiferent de exprimarea *PD-L1*. Pacienții cu pneumonie activă, non-infecțioasă, un transplant alogen efectuat în ultimii 5 ani (sau > 5 ani, dar cu apariția BGcG), boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili pentru niciun studiu. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=210; KEYNOTE-087) sau 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni (n=31; KEYNOTE-013), până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii.

Criteriile principale de evaluare a eficacității (RRO și RRC) au fost evaluate prin analiză centrală, independentă, oarbă, în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru Internațional (*International Working Group - IWG*) revizuite în 2007. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Răspunsul a fost evaluat în KN087 și KN013 la interval de 12 și respectiv 8 săptămâni, prima evaluare după momentul inițial fiind planificată la săptămâna 12.

Rezultatele studiilor clinice KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013 au arătat ca pembrolizumab crește supraviețuirea mediană fără progresia bolii cu 11.3 luni, respectiv 11.4 luni la pacienții cu LHC recidivat sau refractar:

- la care au eșuat TACS și tratamentul cu BV;
- care nu au fost eligibili pentru TACS (transplant autolog de celule stem) deoarece nu au reușit să obțină o remisiune completă sau parțială la chimioterapia de salvare, în condițiile eșecului tratamentului cu BV sau
- care au eșuat la TACS fără să li se fi administrat tratament cu BV.

Prin urmare DCI pembrolizumabum este singura alternativă terapeutică pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV, care crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului.**

Conform informațiilor publicate pe site-ul orpha.net, limfomul Hodgkin clasic este o boala rara, cu o incidenta anuala in tarile dezvoltate de aproximativ 1 la 40.000 de persoane. Incidenta acestei afecțiuni in Europa a fost estimata la aproximativ 2,3 cazuri/100.000 locuitori. Menționăm ca orpha.net utilizează definiția europeană pentru boala rara, prevăzută in Regulamentul Uniunii Europene privind produsele medicamentoase orfane, datat din 1999 (o boala rara afectează <1 persoana din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus <5 din 10.000)

Conform datelor Globocan un număr estimat de 318 de cazuri noi de limfom Hodgkin clasic au fost diagnosticate in 2012 in Romania, cu o rata anuala bruta a incidentei de 1,5 la 100.000 persoane. De asemenea, in





2012, s-au produs 116 decese din cauza limfomului Hodgkin clasic cu o rata anuala bruta a mortalității de 0,5/100.000 pentru ambele sexe.

Conform site-ului [www.orphanet.com](http://www.orphanet.com), portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, limfomul Hodgkin clasic **este inclus pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet:

[https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf).

În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?Ing=EN](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=EN), limfomul Hodgkin clasic este clasificat

ca și boala rara.

## 5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. NICE/SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. IQWIG/G-BA – raport publicat, nu aduce beneficiu terapeutic adițional față de comparator	7
<b>3. Statutul de compensare al DCI Pembrolizumabum în statele membre ale UE – 12 țări</b>	20
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2.DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
5. 4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>77 puncte</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum pentru indicația: „ In monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau



care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV”, 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, sublista C, secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum pentru indicația: *„In monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV”.*

*Raport finalizat la data de 07.10.2019*

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**