



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Data depunerii dosarului

16.05.2022

Numărul dosarului

7130

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PEMBROLIZUMABUM

1.2. DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FF02

1.4 Data eliberării APP: 17 iulie 2015

1.5. Deținătorul de APP: MERCK SHARP & DOHME B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Concentrat pentru soluție perfuzabilă.
Concentrație	Un flacon cu 4 ml de concentrat conține pembrolizumab 100 mg. Fiecare ml de concentrat conține pembrolizumab 25 mg
Calea de administrare	KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durată de 30 minute.
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab)
Concentrație	25 mg/ml
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	12590,69 RON
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	12590,69 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică :

KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul neoplasmului. Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu KEYTRUDA pe baza expresiei tumorale PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat.

Doza recomandată de Keytruda la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

La administrarea Keytruda ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, KEYTRUDA trebuie administrat primul.

Pacienților trebuie să li se administreze Keytruda până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani. Pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc potențial, pentru fiecare pacient în parte.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Tratamentul cu Keytruda nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

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.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Keytruda la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu melanom sau LHC.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, MERCK SHARP & DOHME România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică *„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 ”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 la ordin, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”*

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic *"A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590)"*, Protocol nr. MK-3475-590, versiune 02/19.12.2017 conform autorizației ANMDMR nr. 32088/14.06.2018.

Studiul s-a desfășurat în 7 centre din țară: SC Focus Lab Plus SRL București, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" Constanța, SC Pelican Impex SRL Oradea, SC Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL Craiova, SC Oncocenter Oncologie Clinică SRL, SC Gral Medical SRL București, SC Radiotherapy Center Cluj SRL Cluj-Napoca.

Carcinomul esofagian. Generalități și principii de tratament

Carcinomul esofagian este al șaptelea cel mai frecvent cancer la nivel mondial, cu 604 000 de cazuri nou diagnosticate în 2020; afectează în proporție de 70% sexul masculin cu diferențe semnificative între sexe în ceea ce privește incidența și mortalitatea.

Sunt descrise două subtipuri principale de cancer esofagian: carcinomul esofagian cu celule scuamoase (SCC) și adenocarcinomul esofagian (AC). Stadializarea inițială și evaluarea riscurilor ar trebui să includă examinare fizică, endoscopie și CT cu contrast sau scanarea PETCT a toracelui, pelvisului și abdomenului.

Ghidurile ESMO 2022: Pacienții cu cancer esofagian metastatic sau nerezecabil care nu poate fi tratat cu chimioradioterapie cu intenție curativă asociază un prognostic prost, studiile clinice indicând o durată de supraviețuire sub 1 an.

Algoritmul de tratament propus de ghidurile ESMO include pentru carcinomul esofagian cu celule scuamoase asocierea de săruri de platină și fluoropirimidină ca tratament de primă linie și nivolumab în monoterapie ca tratament de linia a II-a. Acolo unde este aprobat, pembrolizumabum reprezintă o opțiune pentru pacienții cu SCC

tratată anterior, care nu au primit ca tratament de primă linie ICIs (immune checkpoint inhibitors) și asociază PD-L1 CPS ≥ 10 .

Figura 1. Algoritm de tratament pentru carcinomul esofagian cu celule scuamoase

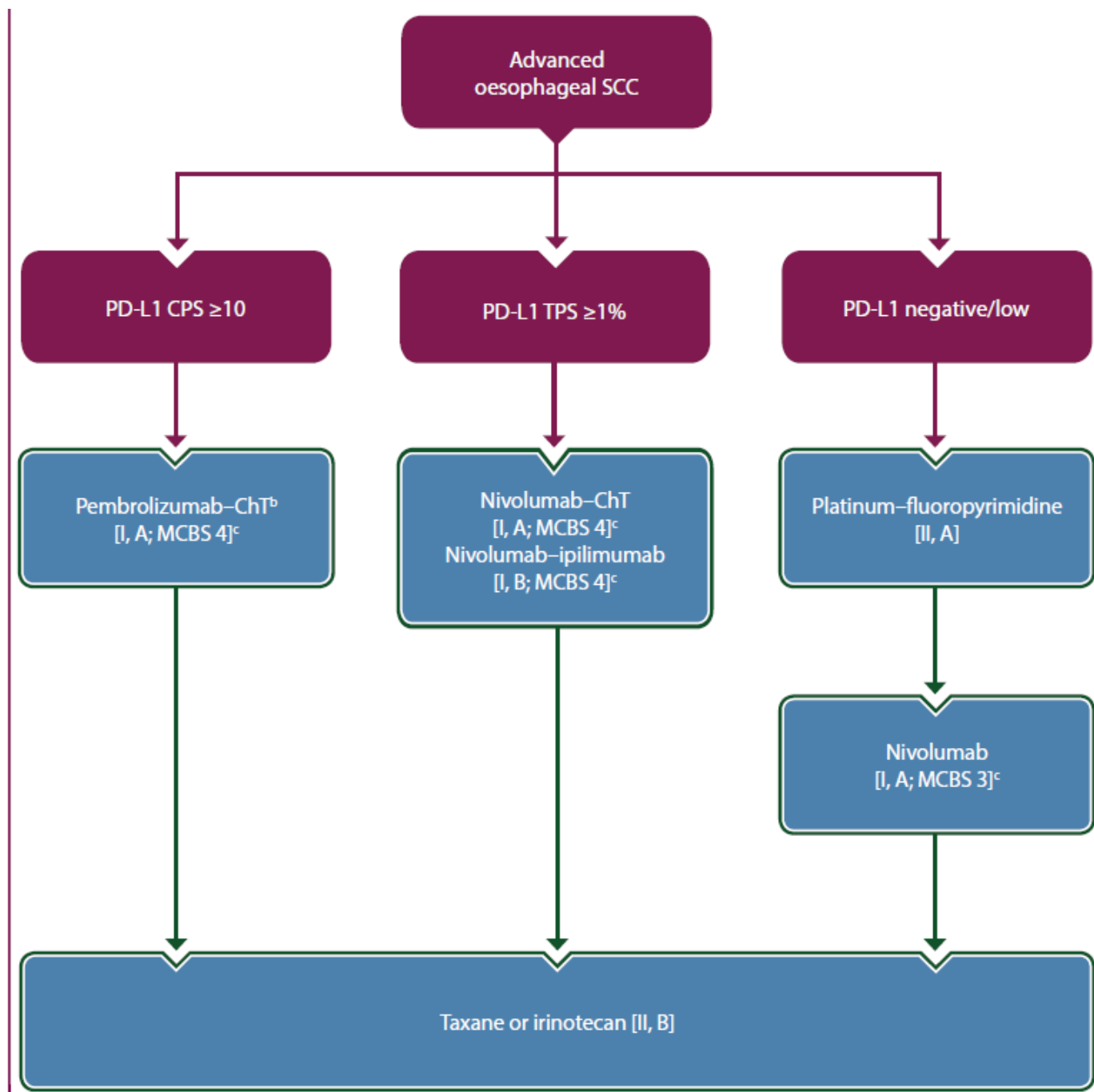


Figure 2. Treatment algorithm for advanced oesophageal SCC.^a

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy. AC, adenocarcinoma; ChT, chemotherapy; CPG, Clinical Practice Guideline; CPS, combined positive score; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Score; OGJ, oesophagogastric junction; PD-L1, programmed death-ligand 1; SCC, squamous-cell carcinoma; TPS, tumour proportion score.

^aFor treatment of oesophageal AC and OGJ cancer, see the ESMO CPG for gastric cancer.²⁶

^bEMA approval is for tumours with PD-L1 CPS ≥ 10 , FDA approval is irrespective of PD-L1 expression.

^cESMO-MCBS v1.1³¹ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

Eficacitate și siguranță clinică

KEYNOTE-590: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienți cu carcinom esofagian, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie a fost investigată în KEYNOTE-590, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu carcinom esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau carcinom al joncțiunii gastro-esofagiene (Siewert tip I). Pacienții cu boală autoimună activă, o afecțiune medicală care a necesitat tratament imunosupresor sau pacienții cunoscuți cu adenocarcinom al JGE HER-2 pozitiv nu au fost eligibili pentru studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de histologia tumorală (carcinom cu celule scuamoase comparativ cu adenocarcinom), regiunea geografică (Asia comparativ cu non-Asia) și statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni în asociere cu cisplatină i.v. 80 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni timp de până la șase cicluri și 5-FU i.v. 800 mg/m² pe zi în Ziua 1 până la Ziua 5 a fiecărui ciclu de trei săptămâni, sau conform standardului local privind administrarea de 5-FU.
- Placebo în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni în asociere cu cisplatină i.v. 80 mg/m² în Ziua 1 a fiecărui ciclu de trei săptămâni timp de până la șase cicluri și 5-FU i.v. 800 mg/m² pe zi în Ziua 1 până la Ziua 5 a fiecărui ciclu de trei săptămâni, sau conform standardului local privind administrarea de 5-FU.

Tratamentul cu pembrolizumab sau chimioterapie a continuat până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii, sau o perioadă de maxim 24 de luni. Pacienților randomizați pentru a li se administra pembrolizumab și care au prezentat stare clinică stabilă li s-a permis să continue tratamentul și după apariția primelor semne de progresie a bolii definită pe baza RECIST v1.1, până când prima dovadă radiografică a progresiei bolii a fost confirmată prin imagistică repetată, la cel puțin 4 săptămâni mai târziu. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni.

În rândul celor 749 pacienți din KEYNOTE-590, 383 (51%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS $\geq$ 10, utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Caracteristicile inițiale ale acestor 383 pacienți au fost: vârstă mediană 63 ani (interval: 28 până la 89), 41% cu vârstă de 65 ani sau peste; 82% bărbați; 34% de rasă caucaziană și 56% asiatici; 43% și 57% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Un procent de 93% au avut boală în stadiul M1. Un procent de 75% au avut o histologie tumorală de carcinom cu celule scuamoase, iar 25% au avut adenocarcinom.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST 1.1 pentru tipul histologic cu celule scuamoase, CPS $\geq$ 10 și la toți pacienții. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP pentru toate grupurile populaționale pre-specificate din studiu. La toți pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu

chimioterapia, SG RR a fost 0,73 (ÎI 95% 0,62 - 0,86) și SFP RR a fost 0,65 (ÎI 95% 0,55 - 0,76). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST 1.1. Tabelul 1 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității din analiza pre-specificată, la pacienți ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 10 în KEYNOTE-590, efectuată la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 13,5 luni (interval: 0,5 până la 32,7 luni).

Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate pentru administrarea pembrolizumab împreună cu chimioterapie în KEYNOTE-590, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 10)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Chimioterapie care conține cisplatină 5-FU n=186	Tratament standard* n=197
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Durata mediană exprimată în luni† (ÎÎ 95%)	13,5 (11,1 - 15,6)	9,4 (8,0 - 10,7)
Risc relativ‡ (ÎÎ 95%)	0,62 (0,49 - 0,78)	
Valoarea p\$	< 0,0001	
SFP¶		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Durata mediană exprimată în luni† (ÎÎ 95%)	7,5 (6,2 - 8,2)	5,5 (4,3 - 6,0)
Risc relativ‡ (ÎÎ 95%)	0,51 (0,41 - 0,65)	
Valoarea p\$	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv¶		
RRO\$ % (ÎÎ 95%)	51,1 (43,7 - 58,5)	26,9 (20,8 - 33,7)
Răspuns complet	5,9%	2,5%
Răspuns parțial	45,2%	24,4%
Valoarea p#	< 0,0001	
Durata răspunsului¶¶, p		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	10,4 (1,9 - 28,9+)	5,6 (1,5+ - 25,0+)
% cu durata ≥ 6 luni†	80,2%	47,7%
% cu durata ≥ 12 luni†	43,7%	23,2%
% cu durata ≥ 18 luni†	33,4%	10,4%

- * Cisplatină și 5-FU
- † Pe baza estimării Kaplan-Meier
- ‡ Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional
- § Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat în funcție de regiunea geografică (Asia comparativ cu restul lumii) și histologia tumorală (adenocarcinom comparativ cu carcinom cu celule scuamoase) și statusul de performanță ECOG (0 comparativ cu 1)
- ¶ Evaluat de către investigator utilizând RECIST 1.1
- # Valoarea p unilaterală pe testare. H0: diferența în % = 0 comparativ cu H1: diferența în % > 0
- ▷ Cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial.

Un număr total de 32 pacienți cu vârsta ≥ 75 ani cu CPS PD-L1 ≥ 10 au fost înrolați în KEYNOTE-590 (18 în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere și 14 în brațul de control). Datele privind eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie la această categorie de pacienți sunt prea limitate.

Figura 2. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-590, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 10)

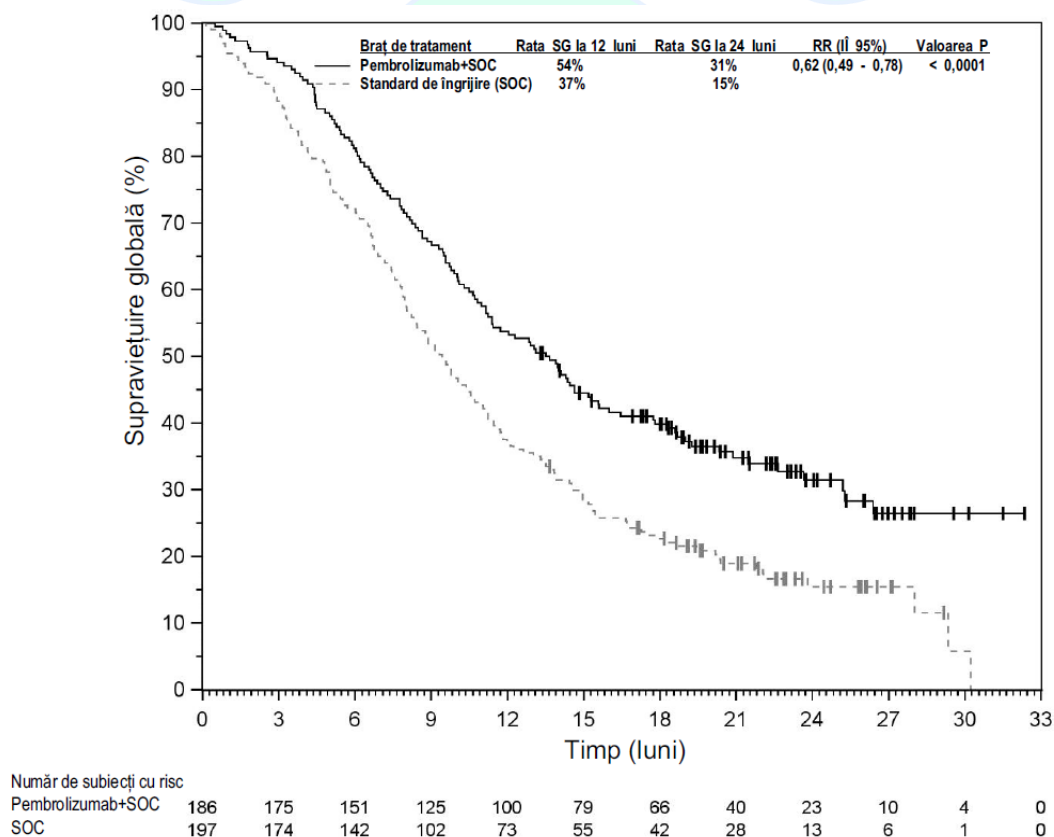
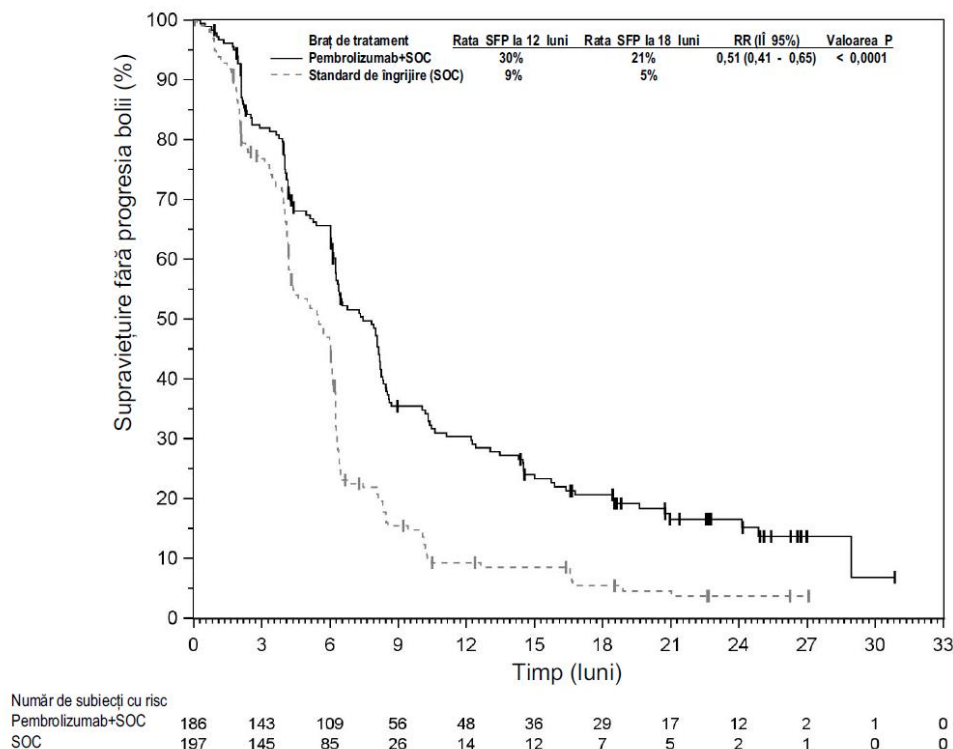


Figura 3. Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-590, în cazul expresiei PD-L1 (CPS ≥ 10)



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 15 decembrie 2021, consideră că **beneficiul real** al Keytruda (pembrolizumab) în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină, în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer esofagian sau HER-2 negativ avansat local, adenocarcinom de joncțiune gastroesofagiană nerezecabil sau metastatic, ale cărui tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , este **important**.

Prin decizia cu nr. 2022.0182/DP/SE din 30 martie 2022 Comitetul emite un aviz favorabil cu privire la autorizarea accesului timpuriu al Keytruda (pembrolizumab) în indicația menționată mai sus.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Ghidul de evaluare publicat la data de 20 octombrie 2021 face următoarea recomandare: Pembrolizumabum este recomandat, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină ca opțiune pentru tratamentul carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Motivarea comitetului:

- Tratamentul pacienților cu carcinom esofagian avansat sau cu adenocarcinom de joncțiune gastro-esofagiană include chimioterapie bazată pe platină și fluoropirimidină. Dovezile din studiile clinice arată că în cazul pacienților care prezintă expresia tumorală PD-L1 cu CPS ≥ 10 , adăugarea pembrolizumabum crește supraviețuirea și perioada până la progresia bolii.
- Pembrolizumabum întrunește criteriile NICE pentru a fi considerat un tratament care prelungește durata vieții.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Raportul de evaluare cu nr. 2420 din 8 aprilie 2022 publicat de Scottish Medicines Consortium recomandă cu restricții folosirea Pembrolizumabum/Keytruda în Scoția la pacienții cu carcinom esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină. Restricția se referă la oprirea tratamentului după 2 ani.

Justificarea companiei care a prezentat costul tratamentului în raport cu beneficiile acestuia pentru sănătate nu a fost suficientă și, în plus, compania nu a prezentat o analiză economică suficient de solidă pentru a obține acceptarea de către SMC.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Concluzia raportului de evaluare A21-14 din 1 aprilie 2022 este: beneficiul adițional al tratamentului cu Keytruda (pembrolizumab) în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină, în

tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer esofagian sau HER-2 negativ avansat local, adenocarcinom de joncțiune gastroesofagiană nerezecabil sau metastatic, ale cărui tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , nu este dovedit.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 5 mai 2022 referitoare la terapia cu DCI Pembrolizumab prevede:

- pentru indicația: tratament de linia I pentru pacienții adulți cu carcinom spinocelular esofagian local avansat sau metastatic care exprimă PD-L1, care nu poate fi tratat curativ, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , **existența unui beneficiu terapeutic semnificativ**
- pentru indicația pacienți adulți cu carcinom esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomul joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , un **beneficiu terapeutic nu este dovedit.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM este rambursat, pentru indicația „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10* ”, în **9** state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Germania, Luxemburg, Suedia și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat



comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;

1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."

Pentru analiza costurilor terapiei, solicitantul a depus la dosar mai mulți posibili comparatori, care conform argumentelor acestuia, nu corpund definiției comparatorului cuprinsă în ordin:

- Medicamentul cu DCI TRASTUZUMABUM, pentru care a fost elaborat protocol de administrare, prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat, pentru indicația: „Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică. Trastuzumab trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric avansat (metastazat sau inoperabil), ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 3+ sau printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat FISH/CISH/SISH"
- Medicamentul cu DCI RAMUCIRUMABUM, pentru care a fost elaborat protocol de administrare, prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat, pentru indicația: „Cancer gastric:



1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat"

- Medicamentul cu DCI NIVOLUMABUM, pentru care a fost elaborat protocol de administrare, prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat, pentru indicația: „Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină. Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)"
- Medicamentul cu DCI FLUOROURACILUM, cu indicația din RCP „5-Fluorouracil poate fi utilizat singur sau în asociere pentru tratamentul cancerului de sân și carcinomul colorectal. În plus s-a raportat eficacitate la pacienții cu cancer gastric, carcinom pancreatic, carcinoame epidermoide ale sferei ORL și esofagiene".

DETM este în acord cu cele declarate de solicitant, terapiile menționate nu îndeplinesc criteriile Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.1, art.1, lit.c) actualizat, ca urmare acești comparatori nu vor fi validați, în consecință nu se poate efectua analiza costurilor terapiei.



5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45*
4. Costurile terapiei	0
TOTAL	65

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică:

„KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru tratamentul de primă linie al carcinomului esofagian local avansat nerezecabil sau metastatic, sau adenocarcinomului joncțiunii gastro-esofagiene HER-2 negativ, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS $\geq$ 10”.

Referințe bibliografice:

1. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2022/20221014157252/anx_157252_ro.pdf)
2. EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
3. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6872/pembrolizumab-keytruda-final-april-2022-amended-4522-for-website.pdf>)
4. Raport IQWiG carcinom esofagian (https://www.iqwig.de/download/a21-144_pembrolizumab_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf)
5. Raport IQWiG carcinom de joncțiune esofagiană (https://www.iqwig.de/download/a22-37_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a21-144_v1-1.pdf)
6. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/keytruda_ap54_k_oesophage_decision_et_avis_ct.pdf)
7. Decezie GBA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5419/2022-05-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-751_BAnz.pdf)
8. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta737/resources/pembrolizumab-with-platinum-and-fluoropyrimidinebased-chemotherapy-for-untreated-advanced-oesophageal-and-gastrooesophageal-junction-cancer-pdf-82611259544005>)



9. Ghidurile ESMO iulie 2022 (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2901850-6>)
10. Decizie HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/decision_2022_0182_ap54_keytruda_k_oesophage_20220330_vd.pdf)
11. Aviz HAS
(https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT19360_KEYTRUDA_PIC_EI_Avis%20d%C3%A9finitif_CT19360.pdf)
12. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 1.222 bis/20.12.2022
13. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Publicată în M.Of. Nr. 1.267/29.12.2022
14. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020
15. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. Nr. 1.248/23.12.2022

Raport finalizat la data de 30.01.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu