



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

***INDICAȚIE: în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în
tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic***

Data depunerii dosarului

16.01.2023

Numărul dosarului

1275

PUNCTAJ: 62



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: 21.07.2015
1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică: soluție, mărimea ambalajului*

| | |
|------------------------------|--|
| Forma farmaceutică | concentrat pentru soluție perfuzabilă |
| Concentrație | 25 mg/ml (100 mg/flacon) |
| Calea de administrare | perfuzie intravenoasă |
| Mărimea ambalajului | cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat |

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

| | |
|--|---|
| Mărimea ambalajului | cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat |
| Concentrație | 25 mg/ml (100 mg/flacon) |
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei) | 12590,69 |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei) | 12590,69 |

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic.

Doze și mod de administrare

Testarea MSI/MMR: dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu KEYTRUDA pe baza statusului tumoral MSI-H/dMMR trebuie confirmată printr-un test validat.

Doze

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.

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.

Pentru tratamentul adjuvant al melanomului sau RCC, KEYTRUDA trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Tratamentul cu KEYTRUDA, în monoterapie sau ca tratament asociat, trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun de gradul 4, sau recurente de gradul 3.

Pacienții tratați cu KEYTRUDA trebuie să primească cardul de avertizare al pacientului și să fie informați despre riscurile administrării KEYTRUDA.

Mod de administrare

KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durata de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

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 sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică 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

Ca urmare a concluziilor procesului verbal al ședinței Comisiei pentru soluționarea contestațiilor, depuse în conformitate cu prevederile OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, încheiat în data de 14.10.2021, reprezentantul legal al autorizației de punere pe piață, Merck Sharpe & Dohme România, a redepus cererea de evaluare a dosarului pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

Compania a solicitat evaluarea dosarului cu prioritate, conform Anexei nr.2, Cap.A, art.18, subpunctul 1.

Cancerul colorectal (CRC) – prezentare, diagnostic, prognostic și tratament

Cancerul colorectal ocupă locul trei la nivel mondial în ceea ce privește incidența și al doilea în ceea ce privește mortalitatea. Aproximativ 12-15% din toate CRC și 4% din CRC metastatice sunt caracterizate de instabilitate ridicată a microsateleților (MSI-H) și/sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR).

MSI-H/dMMR a fost observată în multe tipuri de cancer, inclusiv CRC, gastric, endometrial, biliar, de tract urinar, ovarian și tumori mamare. Unele tipuri de tumori au o prevalență semnificativ mai mare a MSI-H decât altele (cancer endometrial și de colon în special), prevalența globală în cancerele în stadiul IV fiind de aproximativ 5%.

Există două forme de cancer colorectal MSI: (1) tipul ereditar, cauzat de deficiența sistemului MMR rezultată dintr-o mutație germinativă a genelor MMR care predispun la sindromul Lynch (LS), sau cancerul colorectal ereditar non-polipozic, care este cel mai întâlnit sindrom de cancer de colon ereditar autosomal dominant; (2) forma sporadică, care este legată de inactivarea somatică a aceleiași căi, cel mai frecvent prin hipermetilare (inactivare epigenetică) a genei MLH1, conducând la CRC MSI/dMMR sporadic.

Metilarea regiunii promotorului MLH1 în cazul formei sporadice este puternic asociată cu mutația genei BRAF V600E. Prezența mutației BRAF V600E în CRC exclude în esență sindromul Lynch, cu excepția cazurilor rare asociate cu mutația de linie germinativă PMS2. În timp ce mutația BRAF V600E are un prognostic negativ în CRC MMR competent, datele despre rolul BRAF în relație cu statusul MMR sunt limitate și impactul mutației BRAF V600E asupra CRC MSI rămâne controversat. În schimb, mutațiile KRAS (în codonii 12 sau 13) sunt invers corelate cu statutul MSI-H.

Fenotipul MSI-high (MSI-H) are caracteristic însușiri clinice și patologice distincte de cele observate în CRC microsateleitar stabil (MSS). CRC MSI-H sunt de obicei diagnosticate la o vârstă mai fragedă și într-un stadiu mai timpuriu decât CRC MSS, cu o predominanță în colonul drept. Forma sporadică este totuși caracterizată de o vârstă mai înaintată la diagnostic decât cea ereditară și este mai des asociată cu sexul feminin și cu statutul de fumător.

Indiferent de tipul lor, ereditare sau sporadice, CRC-urile MSI-H sunt caracterizate histologic prin producerea excesivă de mucină cu acumulare extracelulară, cu un număr crescut de limfocite care infiltrază tumora și reacții limfoide marcante asemănătoare bolii Crohn.

Pacienții cu sindromul Lynch prezintă un risc crescut de tumori sincrone sau metacrone, precum și un risc mai mare de dezvoltare a cancerului extracolonic, în special a carcinomului endometrial, precum și a cancerelor de intestin subțire, stomac, ale sistemului genito-urinar și tractului biliar.

În ceea ce privește diagnosticul molecular, starea MMR sau MSI poate fi determinată fie prin examinarea: (1) expresiei proteinei prin colorația IHC pentru 4 proteine MMR (MLH1/MSH2/MSH6/PMS2) pe probe de tumoră pentru a identifica probele negative sau dispariția colorației (adică pierderea expresiei proteinei) ce caracterizează dMMR ca surogat pentru MSI; sau (2) testarea ADN-ului molecular, analiza instabilității microsateleților pe baza

testului PCR, care evaluează un panou specific de markeri pentru microsateliți pentru a identifica instabilitatea în locii selectați. În general, tumorile sunt clasificate ca MSI-H (inclusiv cu deficit de MMR) atunci când expresia a cel puțin 1 din cele 4 proteine MMR nu este detectabilă de IHC, sau când 30% sau mai mult din loci prezintă instabilitate.

Ambele metode sunt sensibile și specifice pentru detectarea MSI și au o rată de concordanță ridicată. Deși atât abordările bazate pe IHC, cât și pe PCR sunt considerate în prezent standardul pentru detectarea MSI, mai multe studii au propus alte metode, cum ar fi NGS. Aceste teste sunt efectuate direct pe probe de tumoră.

Ghidurile internaționale (ESMO, NCCN, ASCO) recomandă testarea MMR/MSI, fie cu un test IHC de detecție a proteinei MMR, fie cu un test PCR de detecție a locilor MSI pentru toți pacienții cu CRC, pentru luarea deciziilor clinice și pentru faptul că „IHC pentru MMR și analiza ADN pentru MSI sunt teste diferite și măsoară efecte biologice diferite cauzate de funcția deficitară de reparare a nepotrivirii ADN-ului”. Pacienții cu status MMR defect reprezintă biologic aceeași populație ca și cei cu status MSI-H.

Rezultatele unei analize cumulate a patru studii de fază 3 la participanții cu CRC metastatic tratați cu terapii SOC de primă linie, au arătat că mediana PFS și OS au avut valori semnificativ mai reduse pentru participanții cu MSI-H/dMMR CRC, comparativ cu participanții ale căror tumori au fost stabile microsatelitar (PFS: HR=1,33; 95% CI:1,12-1,57; OS: HR=1,35; 95% CI:1,13-1,61)(vezi tabelul 1).

Ipoteza de bază în cazul studiilor cu anticorpi anti PD-1/PD-L1 în cancerul MSI-H/dMMR este aceea că neoplasmele MSI-H/dMMR sunt caracterizate de prezența mutațiilor somatice și o încărcătură înaltă de neoantigene specifică tumorii mediate de MSI și defecte frecvente ale MMR, care pot fi recunoscute de sistemul imunitar al pacientului. În cazul acestui subgrup de pacienți cu cancer MSI-H/dMMR a fost observat un număr mare de celule T citotoxice CD8 pozitive activate și un mediu bogat în citokine, asociate cu expresia suprareglată a PD-1 și PD-L1 și a altor puncte de control (de exemplu, CTLA-4). Ca rezultat, fenotipul MSI-H/dMMR reprezintă o imunobiologie unică care implică rolul infiltrării limfocitelor, încărcăturii mutaționale ridicate și reacție la blocarea punctului de control imun, care poate fi abordată prin terapia anti-PD-1. Cu toate acestea, nu toți pacienții cu tumori MSI-H răspund la imunoterapie, ceea ce sugerează că este necesară o înțelegere mai profundă a mecanismelor legate de imunitate în MSI-H CRC.

Rezultatele obținute de pacienții cu mCRC s-au îmbunătățit în mod evident în ultimii ani, supraviețuirea mediană ajungând în prezent la 30 de luni în studiile clinice. Tratamentul pacienților cu CRCm ar trebui privit ca un proces continuu de îngrijire în care stabilirea scopurilor tratamentului sunt importante: prelungirea supraviețuirii, vindecare, îmbunătățirea simptomelor asociate tumorii, oprirea progresiei tumorii și/sau menținerea calității vieții.

Pacienții sunt tratați conform ghidurilor internaționale pentru cancerul colorectal. Chimioterapia combinată cu FOLFOX (oxaliplatină, 5-FU și leucovorină/acid folic) sau FOLFIRI (irinotecan, 5-FU și leucovorină/acid folic) sunt opțiuni de chimioterapie SOC (standard of care) de primă linie stabilite pentru CRC metastatic. Ambele

chimioterapiei pot fi asociate cu substanțele biologice, însă au un profil de toxicitate diferit și pot fi utilizate în funcție de recomandarea medicului și de preferințele regionale.

Capecitabina per os poate fi utilizată în locul 5-FU IV în asociere cu oxaliplatină. Anticorpii monoclonali împotriva factorului de creștere endotelial vascular VEGF (bevacizumab) și împotriva receptorului factorului de creștere epidermic EGFR (cetuximab, panitumumab) sunt aprobați pentru utilizare în combinație cu chimioterapia ca tratament de primă linie în CRC, deoarece îmbunătățesc rezultatul mCRC. Un rezumat al tratamentelor aprobate pentru tratamentul de primă linie al CRC metastatic este prezentat în tabelul 1 de mai jos. Deși există în prezent opțiuni de tratament disponibile, prezența unor terapii suplimentare eficiente în acest cadru avansat țintit este binevenită.

Tabel nr.1: Rezumatul și analizele cumulate ale rezultatelor clinice la pacienții cu CRC dMMR de primă linie versus pMMR din studiile clinice de fază 3

| Trial name | Regimen | Agents | dMMR Prevalence | Efficacy in dMMR CRC | | Efficacy in pMMR CRC | |
|----------------|--|---|-----------------|----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| | | | | PFS mo. (95% CI) | OS mo. (95% CI) | PFS mo. (95% CI) | OS mo. (95% CI) |
| CAIRO | Combination vs. sequential (XELOX, IRI) | Capecitabine, irinotecan, oxaliplatin | 18/322 (5.6%) | 5.7 (4.2-8.8) | 14.8 (12.0-26.0) | 6.9 (6.2-7.9) | 17.9 (16.1-19.2) |
| CAIRO2 | XELOX+bev vs. XELOX, bev+cetu | Capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab | 29/516 (5.6%) | 7.5 (6.4-10.5) | 15.6 (12.9-22.3) | 10.5 (9.6-11.4) | 22.0 (20.3-24.1) |
| COIN | XELOX/FOLFOX ± cetu | Capecitabine, oxaliplatin, 5FU, cetuximab | 65/1461 (4.4%) | 5.7 (5.4-6.1) | 10.7 (9.3-13.0) | 6.5 (6.2-6.8) | 16.0 (15.0-16.9) |
| FOCUS | Sequential vs. upfront combination doublet (5FU+oxaliplatin or 5FU+irinotecan) | 5FU, oxaliplatin, irinotecan | 41/764 (5%) | 8.1 (6.5-9.1) | 16.6 (13.6-21.7) | 8.0 (7.4-8.3) | 15.5 (14.5-16.6) |
| Pooled dataset | | | 153/3063 (5%) | 6.2 (5.9-7.0) | 13.6 (12.4-15.6) | 7.6 (7.3-8.0) | 16.8 (16.3-17.5) |

Analiza combinată a celor 4 studii de fază 3 în tratamentul de primă linie al mCRC (CAIRO, CAIRO2, COIN și FOCUS) a arătat că PFS și OS sunt semnificativ mai reduse pentru pacienții cu MSI-H/dMMR față de pacienții cu stabilitate microsatelitară (MSS) (raport de risc [HR], 1,33; 95% CI: 1,12, 1,57 și HR 1,35; 95% CI: 1,13, respectiv 1,61, p= 0,001 pentru ambele). Prognosticul nefavorabil poate fi parțial conferit de rata mare de mutații BRAF asociate cu CRC MSI-H/dMMR sporadic, deoarece aproximativ 30% dintre pacienții cu CRC MSI-H/dMMR poartă mutații BRAF V600E.

Keytruda (pembrolizumab) este un izotip IgG4/kappa mAb umanizat îndreptat împotriva PD-1. Prin blocarea interacțiunii dintre PD-1 și liganzii săi PD-L1/2, pembrolizumab îmbunătățește activitatea limfocitelor T cu stimularea ulterioară a activității antitumorale mediată imun. Pembrolizumab modulează, de asemenea, nivelul IL-2, TNFα, IFNγ

și alte citokine. Anticorpul monoclonal potențează răspunsurile imune existente numai în prezența antigenului; nu activează nespecific celulele T.

Tabel nr. 2: Rezumatul terapiilor de primă linie pentru CCR metastatic (indiferent de statutul MMR)

| Approved Therapies | Regimen | Median OS | Median PFS/TTP | Objective Response Rates | Publication |
|---|---|----------------------------|-----------------|--------------------------|--|
| FOLFOX | Oxaliplatin 5-FU Leucovorin/folinic acid | 15 months | TTP 7 months | 34% | Colucci G et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4866-75. |
| FOLFIRI | Irinotecan 5-FU Leucovorin/folinic acid | 14 months | TTP 7 months | 31% | Colucci G et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):4866-75. |
| FOLFOX (or XELOX) + Bevacizumab | Oxaliplatin 5-FU Leucovorin/folinic acid Bevacizumab | 21.3 months | PFS 9.4 months | 49% | Saltz LB, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. Erratum in: J Clin Oncol. 2008 Jun;26(18):3110. J Clin Oncol. 2009 Feb 1;27(4):653. |
| FOLFIRI+ Bevacizumab | Irinotecan 5-FU Leucovorin/folinic acid Bevacizumab | 20.3 months 25 months | PFS 10.6 months | 44.8% 58% | Heinemann V et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Sep;15(10):1065-75. Hurwitz H et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42. |
| FOLFOX+ Cetuximab | Oxaliplatin 5-FU Leucovorin/folinic acid Cetuximab | 18.3 months | PFS 7.2 months | 46% | OPUS study |
| FOLFIRI+ Cetuximab | Irinotecan, 5-FU Leucovorin/folinic acid Cetuximab | 19.9 months 28.7 months | PFS 8.9 months | 46.9% 62% | Van Cutsem et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17. |
| Capecitabine | Monotherapy | 392 days | TTP 4.6 months | 25.7% | Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: pooled data from two large, phase III trials. Eur J Cancer. 2002;38:15-20. |
| Abbreviations: 5-FU=5 fluorouracil; CRC=Colorectal cancer; OS=Overall survival; PFS=Progression-free survival; TTP=Time to progression. | | | | | |

Tabel nr.3: Prezentare generală a studiilor în tratamentul de primă linie al CCR avansat sau metastatic

| Treatment Arm | Sample size | Median PFS Months (95% CI) | ORR (95% CI) | Study name |
|---|---------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|
| Cetuximab + FOLFIRI | 599 | 8.9 (8.0 - 9.5) | 46.9% (42.9 – 51.0) | CRYSTAL |
| FOLFIRI | 599 | 8.0 (7.6 – 9.0) | 38.7% (34.8 – 42.8) | |
| Panitumumab + FOLFOX4 | 325 (KRAS WT) | 10.0 (9.3 – 11.4) | 57% (51.5 – 62.6) | PRIME |
| | 221 (KRAS MT) | 7.4 (6.9 – 8.1) | 40% (33.4 – 46.9) | |
| FOLFIRI | 331 (KRAS WT) | 8.6 (7.5 – 9.5) | 48% (42.0 – 53.1) | |
| FOLFOX4 | 219 (KRAS MT) | 9.2 (8.1 – 9.9) | 41% (34.1 – 47.7) | |
| Cetuximab + mFOLFOX/ FOLFIRI | 578 (KRAS WT) | 10.5 | 59.6% | CALGB80405 |
| Bevacizumab + mFOLFOX/ FOLFIRI | 559 (KRAS WT) | 10.6 | 55.2% | |
| Bevacizumab + FOLFOXIRI | 252 | 12.1 (10.9-13.2) | 53.1% (58.8-70.9) | TRIBE |
| Bevacizumab + FOLFIRI | 256 | 9.7 (9.3-10.9) | 65.1% (46.8-59.3) | |
| Bevacizumab + XELOX/FOLFOX4 | 699 | 9.4 | 47% | NO16966 / XELOX-1, |
| XELOX/FOLFOX4 | 701 | 8.0 | 49% | |
| Cetuximab + FOLFIRI | 297 (KRAS WT) | 10.0 (8.8 – 10.8) | 62% (56.2 – 67.5) | FIRE-3 / AIO KRK0306 |
| Bevacizumab + FOLFIRI | 295 (KRAS WT) | 10.3 (9.8 – 11.3) | 58% (52.1 – 63.7) | |
| FOLFIRI with crossover to FOLFOX6 (upon progression or due to toxicity) | 109 | 8.5 (7.0 – 9.5) | 56% (47 – 65) | FRE-GERCOR-C97-3 |
| FOLFOX6 with crossover to FOLFIRI (upon progression or due to toxicity) | 111 | 8.0 (6.2 – 9.4) | 54% (45 – 63) | |

Cancerul colorectal metastatic: Ghidul de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire, 2022

Recomandările ghidurilor ESMO 2022 pentru tratamentul mCRC de primă linie sunt următoarele (figura 1):

- Determinarea statusului mutațional RAS pe o biopsie tumorală [I, A] (sau printr-o biopsie lichidă în cazul în care nu există eșantion de țesut tumoral disponibil [II, B]) este obligatorie pentru a lua cea mai bună decizie de tratament.
- Se recomandă abordarea unei terapii biologice în asociere cu ChT în prima linie de tratament, dacă aceasta nu este contraindicată [I, A].
- La majoritatea pacienților, tratamentul de primă linie va consta dintr-o ChT dublă (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX) care poate fi combinată cu un mAb anti-VEGF sau anti-EGFR [I, B; pentru FOLFIRI-cetuximab scorul ESMO-MCBS v1.1: 4; pentru FOLFOX4-panitumumab scorul ESMO-MCBS v1.1: 4; pentru FOLFOX6-panitumumab scorul ESMO-MCBS v1.1: 3].

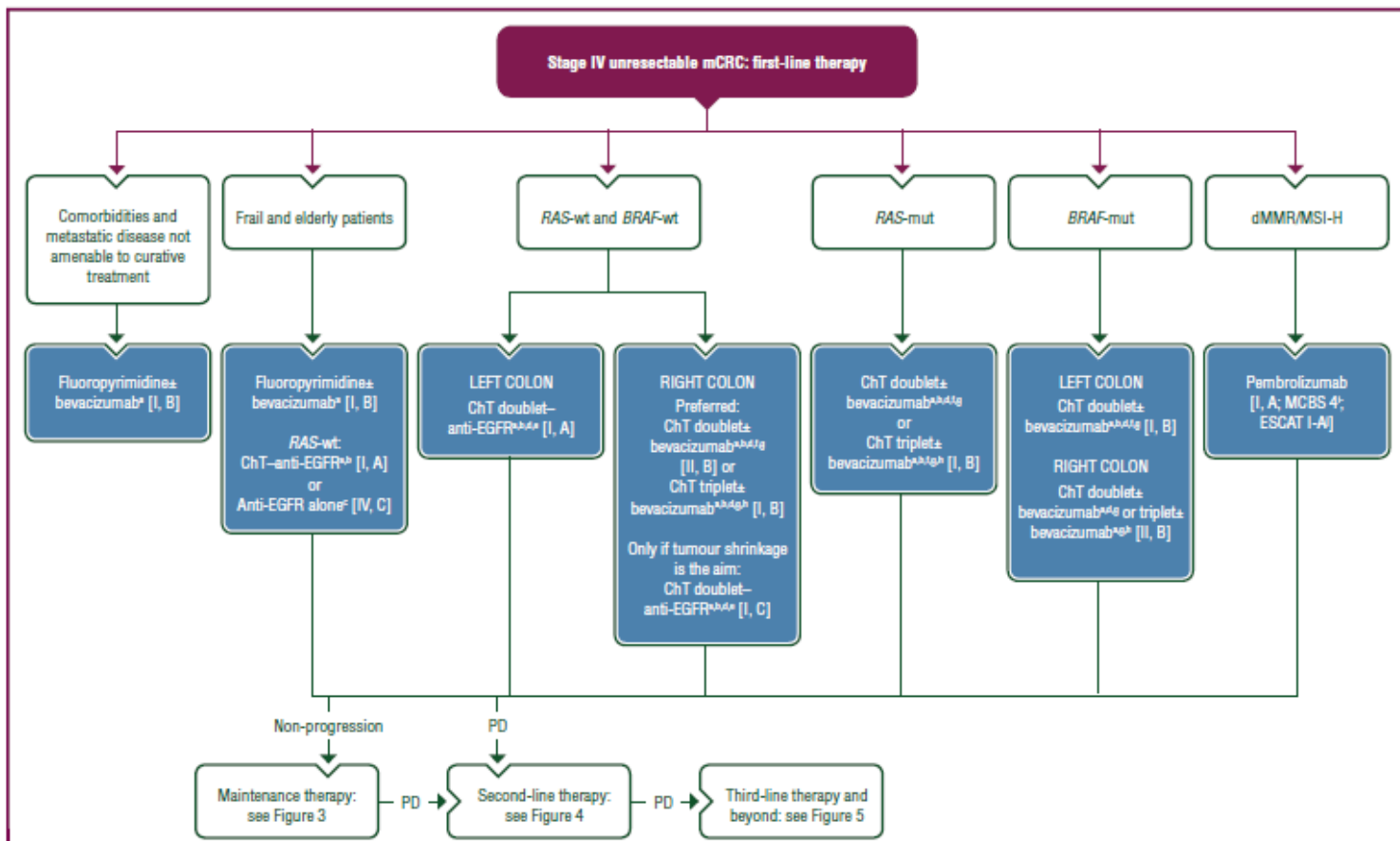


Figura 1. Managementul mCRC nerezecabil în stadiul IV în terapia de primă linie

Mov: categorii generale sau stratificare; albastru: terapie anticancer sistemică; alb: alte aspecte ale managementului. 5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chimioterapie; dMMR, repararea nepotrivirii deficitare; EGFR, receptor al factorului de creștere epidermic; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT, ESMO Scala pentru acțiunea clinică a țintelor moleculare; FDA, Food and Drug Administration; FOLFIRI, leucovorin-5-fluorouracil-irinotecan; FOLFOX, leucovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin; FOLFOXIRI, leucovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin-irinotecan; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, cancer colorectal metastatic; MSI-H, instabilitate microsatelitară - mare; mut, mutant; PD, boală progresivă; PS, starea de performanță; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil; wt, de tip sălbatic.

^aLa pacienții care prezintă cardiotoxicitate și/sau sindrom mână-picior în cazul terapiei cu 5-FU sau ChT pe bază de capecitabină, S-1 poate fi utilizat ca alternativă [III, B].

^bDetalii suplimentare despre tratamente și combinații de medicamente pot fi găsite în secțiunea „Managementul bolii avansate și metastatice fără potențială conversie” (subsecțiunile „Tratament de primă linie” și „Tratament de linie a doua”).

^cLa pacienții fragili sau vârstnici care nu pot tolera ChT ale căror tumori sunt pe partea stângă și RAS-wt.

^dFOLFIRI-cetuximab ESMO-MCBS v1.1: 4; FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1: 4; FOLFOX6-panitumumab scor ESMO-MCBS v1.1: 3.

^eFOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1: 4; scor modificat FOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1: 3; pentru FOLFIR-cetuximab scor ESMO-MCBS v1.1: 4.

^fÎntr-o populație foarte selectată.

^gCAPOX sau FOLFOX4-bevacizumab ESMO-MCBS v1.1: 1.

^hUn triplet cu FOLFOXIRI plus bevacizumab este o opțiune pentru pacienții selecționați cu PS bun și fără comorbidități [I, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 2].

ⁱESMO-MCBS v1.1.165 a fost utilizat pentru a calcula scorurile pentru terapii/indicații aprobate de EMA sau FDA. Scorurile au fost calculate de către ESMO-MCBS Working Grup și validate de Comitetul de orientări ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^jESCAT se aplică numai modificărilor genomice. Aceste scoruri au fost definite de autorii ghidului și validate de ESMO Translational Research și Precision Medicine Working Group.164 Vezi tabelul suplimentar S1, disponibil la <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>, pentru mai multe informații despre scorurile ESCAT.

• În cazul tumorilor RAS-wt și BRAF-wt cu localizare stângă, opțiunea preferată este ChT dublă plus un mAb anti-EGFR [I, A]. Datorită efectelor secundare crescute și lipsei de eficacitate, nu sunt recomandate asocierile cetuximab-capecitabină sau ChT pe bază de 5-FU [I, E].



- În cazul tumorilor RAS-wt cu localizare dreaptă, opțiunea preferată este ChT ± bevacizumab [II, B]; în cazurile în care este necesar un răspuns mai bun pentru terapia de conversie, se poate utiliza terapia dublă cu cetuximab sau panitumumab [II, C].
- mAb anti-EGFR pot fi asociați cu ChT FOLFOX sau FOLFIRI [I, A; FOLFOX4-panitumumab scor ESMO-MCBS v1.1: 4; FOLFOX6-panitumumab, scor ESMO-MCBS v1.1: 3; FOLFIRI-cetuximab, scor ESMO-MCBS v1.1: 4].
- Bevacizumab poate fi asociat cu o singură fluoropirimidină, irinotecan sau ChT dublă pe bază de oxaliplatină (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) sau triplă (FOLOXIRI) [I, B].
- Nu este recomandată asocierea mAbs anti-VEGF plus anti-EGFR [I, E].
- ChT triplă FOLFOXIRI plus bevacizumab ar putea fi, de asemenea o opțiune pentru pacienții selectați cu PS bun și fără comorbidități [I, B; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 2]. ChT triplă, inclusiv FOLFOXIRI, nu trebuie utilizată la pacienții >75 ani, cu PS2 sau la pacienții cu comorbidități semnificative [IV, E].
- În cazurile selectate, când obiectivul este downstaging sau în cancerul de colon cu localizare dreaptă cu mutații BRAF V600E, ar trebui luată în considerare ChT triplă (FOLFOXIRI), care poate fi combinată cu bevacizumab, însă ChT dublă plus bevacizumab ar putea oferi rezultate similare [II, B].
- ChT triplă FOLFOXIRI și mAb anti-EGFR nu este recomandată [I, D].
- La pacienții cu comorbidități, în vârstă, sau cu boală metastazată care nu poate fi supusă unei strategii de tratament curativ și care nu prezintă simptome semnificative legate de boală, poate fi utilizată monoterapia cu bevacizumab ± o fluoropirimidină [I, B]. La pacienții fragili sau vârstnici care nu tolerează ChT, ale căror tumori sunt localizate pe partea stângă și sunt RAS-wt, poate fi luată în considerare monoterapia cu mAb anti-EGFR [IV, C].
- La pacienții care prezintă cardiotoxicitate și/sau sindromul mână-picior în cazul utilizării ChT pe bază de 5-FU, poate fi folosită ca alternativă S-1 (tegafur-gimeracil-oteracil) [III, B].
- Pacienții trebuie să primească toate tratamentele disponibile pe parcursul bolii [I, B].
- **În cazul pacienților cu mCRC dMMR/MSI-H, inhibitorul punctelor de control imun (ICI) pembrolizumab a demonstrat beneficii față de ChT standard și agenții vizați ca terapie de primă linie și este recomandat ca tratament standard de îngrijire [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; ESCAT: I-A].**

Ghidurile NCCN 2023 fac următoarele recomandări de terapii sistemice pentru boala avansată sau metastazată MSI-H/dMMR CRC, pentru pacienții candidați pentru imunoterapie și care n-au fost tratați anterior cu imunoterapie:

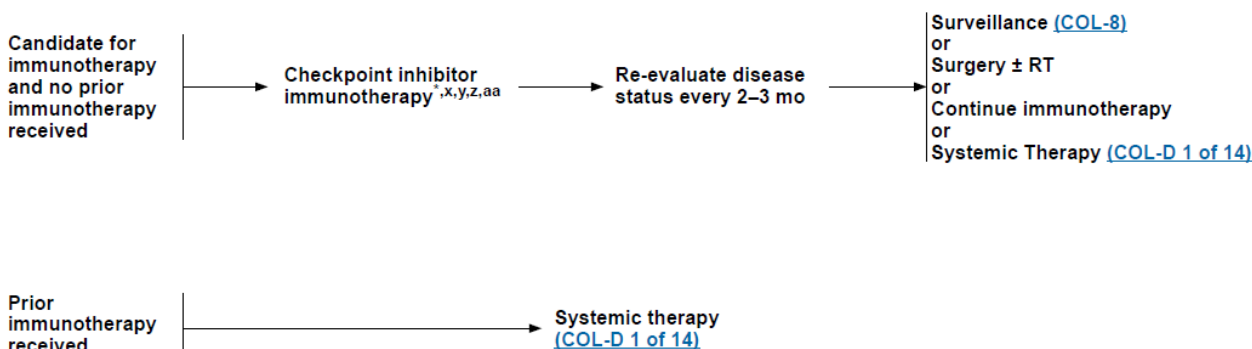
- Opțiunile de terapie cu inhibitori ai punctului de control includ: nivolumab ± ipilimumab, pembrolizumab sau dostarlimab-gxly. Combinația nivolumab + ipilimumab este recomandare de categoria 2B atunci când terapia intensivă nu este recomandată datorită problemelor de toxicitate.
- Nivolumab ± ipilimumab este aprobat de FDA pentru cancerul colorectal care a progresat în urma tratamentului cu fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan. Cu toate acestea, un anumit număr de pacienții din studiile clinice nu au

primit toate cele trei terapii sistemice anterioare. 37% dintre pacienți au primit nivolumab în monoterapie și 24% au primit terapie combinată cu ipilimumab/nivolumab în prima sau a doua linie și respectiv, 28% și 31% dintre pacienți nu au primit toate cele trei terapii anterioare indicate înainte de tratamentul cu nivolumab sau ipilimumab/nivolumab.

- Dacă apare răspunsul la tratament, se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu inhibitorii punctelor de control după 2 ani de tratament.

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

dMMR/MSI-H
Any line of therapy



* Patients should be followed closely for 10 weeks to assess for response.

Footnotes [COL-D \(8 of 14\)](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

COL-D

Figura 2. Ghidurile NCCN-terapia sistemică pentru boala avansată sau metastazată MSI-H/dMMR CRC

^X Opțiunile de terapie cu inhibitorii ai punctului de control includ: nivolumab ± ipilimumab, pembrolizumab sau dostarlimab-gxly. Combinația nivolumab + ipilimumab este recomandare de categoria 2B atunci când terapia intensivă nu este recomandată datorită problemelor de toxicitate.

^Y Nivolumab ± ipilimumab este aprobat de FDA pentru cancerul colorectal care a progresat în urma tratamentului cu fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan. Cu toate acestea, un anumit număr de pacienții din studiile clinice nu au primit toate cele trei terapii sistemice anterioare. 37% dintre pacienți au primit nivolumab în monoterapie și 24% au primit terapie combinată cu ipilimumab/nivolumab în prima sau a doua linie și respectiv, 28% și 31% dintre pacienți nu au primit toate cele trei terapii anterioare indicate înainte de tratamentul cu nivolumab sau ipilimumab/nivolumab.

^Z Ghidurile NCCN pentru managementul toxicităților legate de imunoterapie.

^{aa} Dacă apare răspunsul la tratament, luați în considerare întreruperea tratamentului cu inhibitorul punctului de control după 2 ani de tratament.

Eficacitate și siguranță clinică - Cancerul colorectal dMMR sau MSI-H, studiul clinic KEYNOTE 177

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-177, un studiu de fază III, multicentric, randomizat, deschis, controlat activ, cu 2 grupuri paralele, care a inclus pacienți cu CCR metastatic MSI-H sau dMMR, netratat anterior. Statusul tumoral MSI sau MMR (reparare a nepotrivirii ADN-ului) a fost determinat local utilizând reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau, respectiv, IHC. Pacienții cu boală autoimună sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament imunosupresor nu au fost eligibili. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg intravenos, la interval de 3 săptămâni, sau următoarele scheme de chimioterapie administrate intravenos, la interval de 2 săptămâni, conform alegerii investigatorului:

- FOLFOX6 (oxaliplatin, leucovorin și FU) sau mFOLFOX6 în asociere fie cu bevacizumab, fie cu cetuximab: Oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (sau levoleucovorin 200 mg/m²) și FU 400 mg/m² în bolus în Ziua 1, apoi FU 2400 mg/m² în decursul a 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg GC în Ziua 1 sau cetuximab 400 mg/m² la prima perfuzie, apoi 250 mg/m² săptămânal.

- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin și FU) sau FOLFIRI în asociere fie cu bevacizumab, fie cu cetuximab: Irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (sau levoleucovorin 200 mg/m²) și FU 400 mg/m² în bolus în Ziua 1, apoi FU 2400 mg/m² în decursul a 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg GC în Ziua 1 sau cetuximab 400 mg/m² la prima perfuzie, apoi 250 mg/m² săptămânal.

Tratamentul cu pembrolizumab a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST v1.1, conform determinării investigatorului sau până la apariția toxicității inacceptabile. Pacienții tratați cu pembrolizumab care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni. Pacienților randomizați pentru a li se administra chimioterapie li s-a oferit posibilitatea administrării pembrolizumab la momentul progresiei bolii. Un număr total de 307 pacienți au fost incluși și randomizați pentru a li se administra pembrolizumab (n=153) sau chimioterapie (n=154). Caracteristicile inițiale ale acestor pacienți au fost: vârsta mediană de 63 ani (interval: 24 până la 93), 47% cu vârsta de 65 ani sau peste; 50% bărbați; 75% de rasă caucaziană și 16% asiatici; **52% și 48% au avut un status de performanță ECOG de 0, respectiv 1. Statusul mutațional: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS.** În cazul celor 143 pacienți tratați cu chimioterapie, la 56% s-a administrat FOLFOX6 cu sau fără bevacizumab sau cetuximab și la 44% s-a administrat FOLFIRI cu sau fără bevacizumab sau cetuximab.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SFP, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1 și SG. Criteriile secundare de evaluare au fost RRO și durata răspunsului. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP (RR 0,60; ÎI 95% 0,45 - 0,80; valoarea p 0,0002) la pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu chimioterapia, la analiza finală pre-specificată a SFP. Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între pembrolizumab și chimioterapie la analiza finală a SG, în care 60% dintre pacienții randomizați pentru a li se administra chimioterapie au trecut la administrarea ulterioară de tratamente anti-PD-

1/PD-L1, inclusiv pembrolizumab. Tabelul nr. 4 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 3 și 4 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SFP și SG actualizate pe baza analizei finale, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 38,1 luni (interval: 0,2 până la 58,7 luni).

Tabelul nr.4 . Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-177

| Criteria final de evaluare | Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=153 | Chimioterapie n=154 |
|--|--|------------------------|
| SFP* | | |
| Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul | 86 (56%) | 117 (76%) |
| Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%) | 16,5 (5,4 - 38,1) | 8,2 (6,1 - 10,2) |
| Risc relativ† (ÎI 95%) | 0,59 (0,45 - 0,79) | |
| Valoarea p‡ | 0,0001 | |
| SG§ | | |
| Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul | 62 (41%) | 78 (51%) |
| Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%) | NR (49,2 - NR) | 36,7 (27,6 - NR) |
| Risc relativ† (ÎI 95%) | 0,74 (0,53 - 1,03) | |
| Valoarea p§ | 0,0359 | |
| Rata răspunsului obiectiv | | |
| RRO % (ÎI 95%) | 45% (37,1 - 53,3) | 33% (25,8 - 41,1) |
| Răspuns complet | 13% | 4% |
| Răspuns parțial | 32% | 29% |
| Durata răspunsului | | |
| Durata mediană exprimată în luni (interval) | NR (2,3+ - 53,5+) | 10,6 (2,8 - 48,3+) |
| % cu durata ≥ 24 luni¶ | 84% | 34% |

* Cu 12 luni suplimentare de monitorizare după analiza finală pre-specificată a SFP.

† Pe baza modelului de regresie Cox

‡ Valoarea P este nominală.

§ Nu a fost semnificativă statistic după ajustarea pentru multiplicitate

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

NR = Nu a fost atinsă

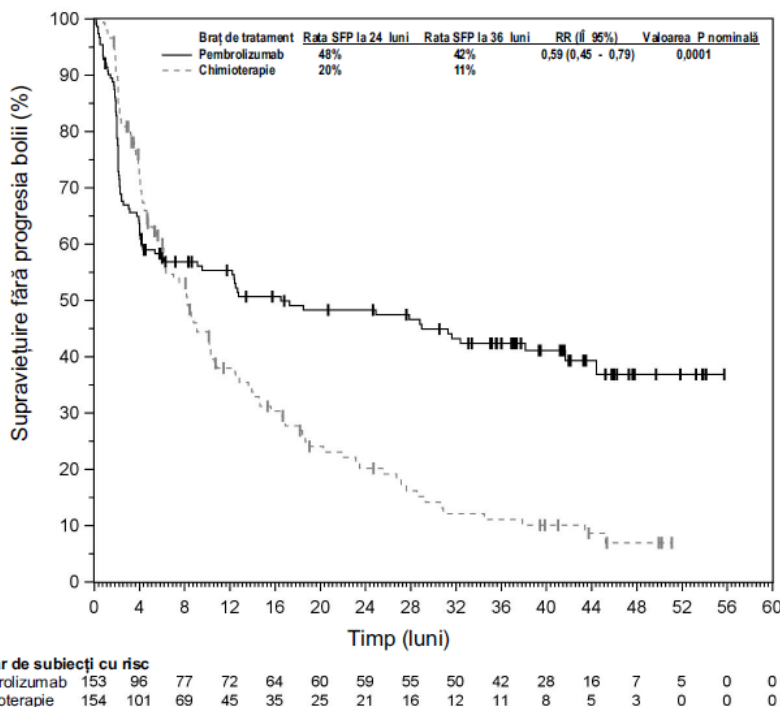
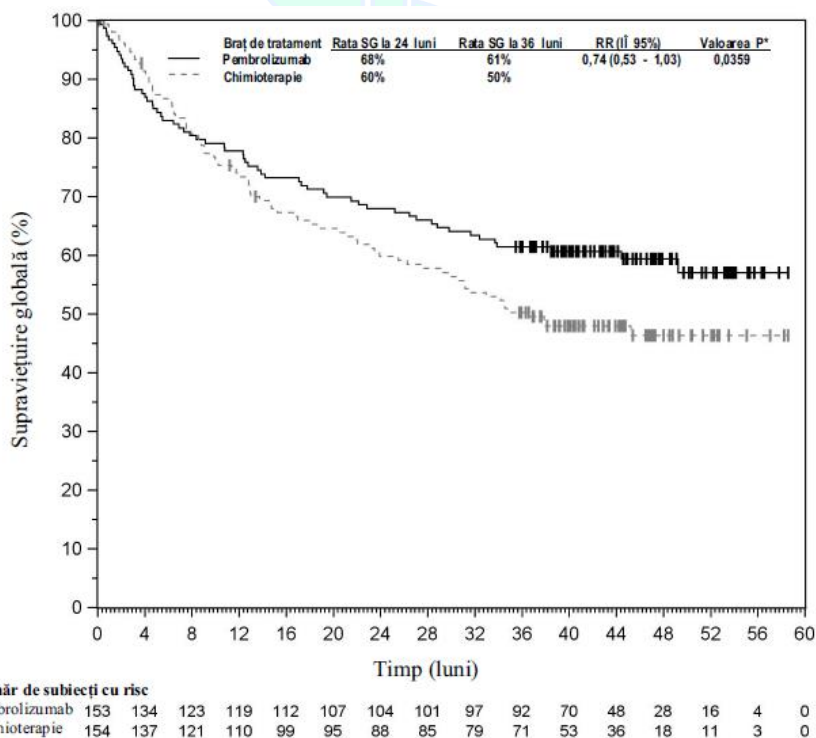


Figura 3: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-177 (populația cu intenție de tratament)



* Nu a fost semnificativă statistic după ajustarea pentru multiplicitate

Figura 4: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-177 (populația cu intenție de tratament)

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 2 iunie 2021 acordă un beneficiu:

- **important** în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic **nerezecabil** cu instabilitate microsatelitară înaltă (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR),
- **insuficient** pentru a justifica rambursarea, la pacienții cu cancer **rezecabil**.

Luând în considerare:

- demonstrarea superiorității KEYTRUDA (pembrolizumab) ca monoterapie față de chimioterapia standard ± terapie țintită, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie: creșterea cu o medie de 2,9 luni [IC 95%: 0,7-5,1] în primele 24 de luni de urmărire, într-un studiu deschis randomizat de fază III;
- profilul de siguranță marcat de o frecvență mai mică a evenimentelor adverse de gradul 3-5 și a evenimentelor adverse grave și o frecvență mai mare a evenimentelor adverse de interes deosebit (identificate ca riscuri semnificative în RMP);

și în pofida:

- lipsei demonstrării unui câștig în ceea ce privește supraviețuirea globală pe baza unei analize intermediare prevăzute în protocol;
- lipsa unei concluzii oficiale care să poată fi emisă în legătură cu calitatea vieții,

Comisia pentru Transparență consideră că KEYTRUDA (pembrolizumab) ca monoterapie oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în comparație cu chimioterapia ± terapia țintită în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer colorectal metastatic nerezecabil cu instabilitate înaltă a microsateliților (MSI-H) sau deficit de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR).

Locul în strategia terapeutică: KEYTRUDA (pembrolizumab) este un tratament de primă linie pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic **nerezecabil**, cu instabilitate înaltă a microsateliților (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR).

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 23 iunie 2021 face următoarele recomandări:

Pembrolizumab este recomandat ca o opțiune pentru cancerul colorectal metastatic netratat cu instabilitate înaltă a microsateliților (MSI) sau deficiență de reparare (MMR) la adulți, **numai dacă**:

- tratamentul cu pembrolizumab este oprit după 2 ani și nu este documentată progresia bolii și
- compania furnizează pembrolizumab conform acordului comercial.

Comitetul face aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Pacienții cu cancer colorectal metastatic netratat, care prezintă deficiență înaltă de MSI sau MMR, sunt tratați, de obicei, cu chimioterapie combinată, inclusiv FOLFOX, FOLFIRI sau CAPOX. Pentru cancerul de tip sălbatic RAS, cetuximab sau panitumumab se adaugă suplimentar la terapia cu FOLFOX sau FOLFIRI.
- Dovezile din studiile clinice arată că pembrolizumab crește durata de timp până la progresia bolii comparativ cu tratamentele actuale. De asemenea, pembrolizumab poate fi mai eficient în prelungirea duratei de viață, însă dovezile sunt limitate, iar în cadrul studiului, pacienților li s-au administrat tratamente ulterioare care nu sunt disponibile în NHS. Prin urmare, există incertitudini referitoare la beneficiile pe care pembrolizumab le poate oferi pe parcursul vieții pacientului.
- Nu există dovezi din studiile clinice de utilizare a terapiei cu pembrolizumab pentru o durată mai mare de 2 ani, astfel încât beneficiul acestei terapii după această durată de timp este incert.

Experții clinici au confirmat că, în practica clinică, tratamentul cu pembrolizumab va fi oprit după maximum 35 de cicluri de 3 săptămâni de 200 mg la pacienții la care boala nu a progresat. Această decizie se aliniază cu dovezile din studiile clinice și din cauza convingerii că s-ar obține un beneficiu limitat în cazul continuării tratamentului peste 2 ani. Pacienții din studiul KEYNOTE-177 care au întrerupt tratamentul timpuriu deoarece au obținut un răspuns complet, ar putea beneficia suplimentar de 17 cicluri de 3 săptămâni de terapie cu pembrolizumab (200 mg) după progresia bolii. Cu toate acestea, compania a confirmat că retratarea nu a fost inclusă în RCP pentru pembrolizumab. Comitetul a concluzionat că este adecvat să se aplice o regulă de oprire a tratamentului cu pembrolizumab după 2 ani (administrat la 3 sau la 6 săptămâni).

- Estimările cost-eficacitate se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2375/06.08.2021, pembrolizumab este acceptat pentru a fi utilizat **cu restricții** în cadrul NHS Scotland, respectiv terapia cu pembrolizumab face obiectul administrării clinice pe o durată de 2 ani, ca monoterapie pentru tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic cu instabilitate înaltă a microsateleților (MSI-H) sau cu deficit de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) la adulți.

Comitetul consideră că pembrolizumab îndeplinește criteriile SMC „end of life” pentru această indicație (10). În studiul KEYNOTE-177, tratamentul cu pembrolizumab a fost continuat timp de maximum 2 ani, prin urmare, dovezile de eficacitate dincolo de această perioadă de tratament sunt limitate. Studiul a exclus pacienții cu un scor de performanță ECOG mai mare de 1, ceea ce poate afecta generalizarea rezultatelor studiului la pacienții considerați mai puțin adecvați, care pot fi potriviți pentru tratament.

Acest aviz se aplică numai în contextul acordurilor aprobate ale NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), care ia în considerare rezultatele de rentabilitate care au stat la baza deciziei sau PAS/prețurile de listă echivalente sau mai mici.

IQWIG/G-BA

Addendum-ul A21-105/27.08.2021 elaborat de IQWIG a avut la bază evaluarea beneficiului pembrolizumab la pacienții cu cancer colorectal metastatic ale căror tumori prezintă instabilitate înaltă a microsateleților (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) și pentru care este recomandată terapia intensivă (întrebarea 1 de cercetare a evaluării beneficiului), care a inclus studiul randomizat controlat KEYNOTE 177.

Concluziile raportului de evaluare IQWIG referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al pembrolizumab comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 5 de mai jos.

Tabel nr. 5. Pembrolizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

| Indicație^a | Terapia de comparație adecvată^b | Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional |
|--|--|---|
| <i>Monoterapie de primă linie la pacienții adulți cu carcinom colorectal metastatic ale căror tumori prezintă instabilitate înaltă a microsateleților (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului(dMMR) și pentru care terapia intensivă este recomandată</i> | <p><i>O terapie specifică pacientului, în funcție de starea mutațiilor All-RAS, de localizarea tumorii primare și în funcție de riscul de toxicitate indusă de bevacizumab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin (FOLFOX)</i> <i>♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI)</i> <i>♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin (FOLFOX) și terapie anti-EGFR (cetuximab sau panitumumab) – (numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic)</i> <i>♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) și terapie anti-EGFR (cetuximab sau panitumumab) – (numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic)</i> <i>♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin (FOLFOX) și bevacizumab</i> <i>♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) și bevacizumab</i> | Indiciul unui beneficiu adițional considerabil^c |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Monoterapie de primă linie la pacienții adulți cu carcinom colorectal metastatic ale căror tumori prezintă instabilitate mare a microsateliților (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii (dMMR) și pentru care terapia intensivă nu este recomandată</p> | <ul style="list-style-type: none"> ♣ 5-fluorouracil + acid folinic ± bevacizumab sau ♣ Capecitabină ± Bevacizumab sau ♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatină (doză redusă) ± bevacizumab sau ♣ Terapie combinată: 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (doză redusă) ± bevacizumab | <p>Beneficiul adițional nu este dovedit.</p> |
| <p>a. Pentru indicația de față, se presupune că tratamentul cu scop curativ sau rezecția primară sunt excluse pentru pacienții cu carcinom colorectal metastatic.</p> <p>b. Terapia comparativă adecvată specificată de G-BA este prezentată în fiecare caz.</p> <p>c. Doar pacienții cu un ECOG-PS de 0 sau 1 au fost incluși în studiul KEYNOTE 177. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu un ECOG-PS ≥ 2.</p> <p>FOLFIRI: 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan; FOLFOX: 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin; G-BA: Comitetul Federal Mixt; RAS: omolog oncogen viral al sarcomului de șobolan; 5-FU: 5-fluorouracil</p> | | |

Decizia G-BA publicată la data de 28.10.2021 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu pembrolizumab pentru indicația de la punctul 1.9, este în acord parțial cu concluziile raportului de evaluare IQWiG, respectiv:

- Monoterapie de primă linie la pacienții adulți cu carcinom colorectal metastatic ale căror tumori prezintă instabilitate înaltă a microsateliților (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) și pentru care terapia intensivă este recomandată - **indiciul unui beneficiu adițional minor.**
- Monoterapie de primă linie la pacienții adulți cu carcinom colorectal metastatic ale căror tumori au instabilitate mare a microsateliților (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii (dMMR) și pentru care terapia intensivă nu este recomandată - **beneficiul adițional nu este dovedit.**

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

Merck Sharpe & Dohme România a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **15** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Aproximativ 12% până la 15% dintre pacienții cu cancer colorectal și 4% dintre cei cu cancer colorectal metastatic prezintă tumori cu dMMR, ceea ce se exprimă în incapacitatea celulelor de a recunoaște și repara mutațiile spontane. Ca urmare, sarcina foarte mare de mutații tumorale și secvențe modificate de microsateliți fac ca aceste tumori să prezinte instabilitate înaltă a microsateliților (MSI-H). Dovezile sugerează că pacienții cu cancer colorectal metastatic MSI-H/dMMR demonstrează PFS și rezultate globale de supraviețuire mai puțin favorabile, comparativ cu pacienții cu tumori stabile microsatelitar (MSS), în urma tratamentului cu terapii de primă linie.

Recomandările ghidurilor europene (ESMO) disting populațiile de pacienți cu cancer rezecabil (ESMO - grupul 0), de populația de pacienți cu cancer potențial rezecabil și nerezecabil. La pacienții cu cancer rezecabil se recomandă intervenția chirurgicală a metastazelor cu intenție curativă, însoțită de chimioterapie perioperatorie (pre și postoperator).

La pacienții care nu prezintă la debut cancer rezecabil, se recomandă utilizarea terapiilor țintite, în asociere cu chimioterapie, ca terapii de primă linie (cu excepția cazului în care există o contraindicație: insuficiență de organ, scor ECOG alterat, insuficiență cardiacă). Pot fi utilizați anticorpul anti-VEGF, bevacizumab (AVASTIN) și anticorpul anti-EGFR, panitumumab (VECTIBIX) și cetuximab (ERBITUX).

În alegerea strategiei terapeutice este necesară determinarea statusului genelor RAS (exonii 2, 3 și 4 K-RAS și N-RAS) tumorale (tumoare primară sau metastaze). Panitumumab și cetuximab au indicația limitată la pacienții cu status RAS de tip sălbatic, spre deosebire de bevacizumab care poate fi utilizat indiferent de statusul mutației RAS (utilizarea acestora în asociere cu chimioterapie).

Protocoalele recomandate de chimioterapie (ESMO) sunt:

1. în asociere cu bevacizumab:

- chimioterapie duală: FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI
- chimioterapia triplă FOLFOXIRI, la pacienți selectați (considerați „ați” și pentru care este vizată citoreducerea)
- monochimioterapia cu 5-FU, la pacienții care nu pot tolera un tratament mai agresiv

2. în asociere cu panitumumab sau cetuximab: chimoterapii duale FOLFOX/FOLFIRI

Unele tumori pot prezenta instabilitate înaltă a microsateliților (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR). **Cu toate acestea, cu excepția KEYTRUDA (pembrolizumab), în prezent nu există un tratament specific pentru acești pacienți. Managementul lor este identic cu cel al pacienților fără o tumoră MSI-H/dMMR, nevoia medicală a acestor pacienți fiind în prezent acoperită parțial de alternativele menționate mai sus, respectiv chimioterapia combinată cu terapia țintită.** În ciuda acestor tratamente, timpul mediu de supraviețuire pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic este de aproximativ 30 de luni.

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, alternativele terapeutice prezentate anterior au următoarele indicații terapeutice rambursate, conform protocoalelor terapeutice de mai jos:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 201, cod (L037C): DCI CETUXIMABUM

1. CANCER COLORECTAL

I. Indicații

• **cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),**

- în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament

- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament

- ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

II. Criterii de includere

• **cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)**

- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament

- în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament

- ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

• vârstă > 18 ani

• funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR

• ECOG PS 0 – 2

.....

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal

- Alternativ: 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare

- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină....”

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 138, cod (L01XC08): DCI PANITUMUMABUM

Cancer colorectal

I. Indicații

- **cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),**

• **în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.**

• în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)

• ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),

• în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.

• în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienții la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament

• ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

- vârstă > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR

- ECOG PS 0-2



.....
IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni.....”

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 121, cod (L004C): DCI BEVACIZUMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicații

- **cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)**

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)

- vârsta > 18 ani

- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF

- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună

- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)

- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni

- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic

- perforație gastro-intestinală

- orice fistulă de grad 4

- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)

- sindrom nefrotic

- sarcina/alăptarea

- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

a) 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapie;

b) Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapie.

Luând în considerare definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, 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”

și datele prezentate anterior, **putem afirma că nu există comparator rambursat în Listă care să se adreseze specific populației de pacienți cu cancer colorectal metastatic nerezecabil MSI-H/dMMR, ca monoterapie de primă linie, însă există alternativele terapeutice reprezentate de chimioterapia combinată cu terapia țintită.**

De asemenea, menționăm faptul că, Comisia de oncologie nu a oferit până în prezent un răspuns la solicitarea Comisiei pentru soluționarea contestațiilor, ulterioară rezoluției procesului verbal de contestații încheiat în data de 14.10.2021, cu referire la posibilitatea considerării terapiei cu pembrolizumab ca fiind singura alternativă terapeutică de primă linie, la pacienții cu cancer colorectal metastatic MSI-H/dMMR.

În concluzie, DETM își menține opinia prezentată anterior și, ca urmare, nu se va acorda niciun punctaj pentru criteriul 4 de evaluare – costurile terapiei.

Costul anual al terapiei cu DC KEYTRUDA

Conform RCP: 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.

Cost anual: 17 administrări x 200 mg, respectiv 34 fl x 12590,69 = 428.083,46 lei

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, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu 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 documentația aferentă | 7 |
| 2.2. 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 | 15 |

| | |
|--|-----------|
| <i>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</i> | |
| 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 | |
| <i>3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie</i> | 25 |
| 4. Costurile terapiei | 0 |
| TOTAL | 62 |

6. CONCLUZII

- Cancerul colorectal metastatic este o boală gravă care pune viața pacienților în pericol.
- Keytruda (pembrolizumab) reprezintă un medicament cu intenție curativă.
- Raportul eficacitate/reacții adverse este unul important la pacienții cu cancer nerezecabil la debut.
- Există alternative terapeutice.
- Pembrolizumab poate reprezenta o imunoterapie valoroasă și o opțiune de tratament specific pentru acest tip de cancer. Administrarea acestuia necesită mai puține deplasări la spital și o durată mai scurtă a fiecărui ciclu de tratament. Efectele secundare sunt mai puțin debilitante, comparativ cu cele ale tratamentelor actuale de chimioterapie.

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 **includere 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.*



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică: „**în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic**”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA ([Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR KEYTRUDA ([Keytruda; INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
3. AVIZ HAS ([1 \(has-sante.fr\)](#))
4. NICE GUIDANCE ([Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency \(nice.org.uk\)](#))
5. SMC ADVICE ([pembrolizumab-keytruda-final-august-2021-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. RAPORT IQWIG ([A21-105 - Pembrolizumab - Addendum zum Auftrag A21-36 - Version 1.0 \(iqwig.de\)](#))
7. DECIZIE G-BA ([Beschluss \(g-ba.de\)](#))
8. GHIDURILE ESMO ([Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ \(annalsofoncology.org\)](#))
9. GHIDURILE NCCN ([colon.pdf \(nccn.org\)](#))
10. [Cancer drug funding decisions in Scotland: impact of new end-of-life, orphan and ultra-orphan processes - PMC \(nih.gov\)](#)

Raport finalizat in data de: 27.06.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu