



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

**INDICAȚIE: în asociere cu axitinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal
avansat, la adulți**

Data depunerii dosarului

06.09.2022

Numărul dosarului

12810

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ





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. - OLANDA

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	Pentru administrare intravenoasă
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 la data de 29.03.2023:

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

Indicație terapeutică :

KEYTRUDA este indicat în asociere cu axitinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul neoplasmului.

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.

Pentru utilizarea în asociere, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru tratamentele concomitente.



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

Doze omise

Nu este recomandată reducerea dozei de KEYTRUDA. Pentru a gestiona reacțiile adverse, administrarea KEYTRUDA trebuie amânată sau întreruptă, așa cum este descris în RCP.

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.

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥65 de ani)

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

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 axitinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.



Neoplasmul de rinichi reprezintă 5 % din tumorile maligne la bărbați și 3% din tumorile maligne la femei. Peste 50% din cazuri sunt detectate în prezent accidental, făcând triada clasică de durere în flanc, hematurie macroscopică și masă abdominală palpabilă mai puțin frecventă decât în trecut. Încă există relativ frecvente cazuri de sindroame paraneoplazice, ca: hipercalcemia, febra inexplicabilă, eritrocitoză și sindromul Stauffer (semne de colestază fără legătură cu infiltrarea tumorală a ficatului sau o boală hepatică intrinsecă, care se remite de obicei după rezecția tumorală).

Suspiciunea de carcinom cu celule renale ar trebui să determine examinări de laborator ale creatininei serice, hemoglobinei, numărului de leucocite și trombocite, raportul limfocite-neutrofile, lactat dehidrogenază, proteina C reactivă (CRP) și calciu corectat seric.

Diagnosticul este de obicei sugerat de ecografie și investigat în continuare prin scanare CT, care permite evaluarea invaziei locale, eventuala implicare a ganglionilor limfatici sau a metastazelor la distanță. Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) poate oferi informații suplimentare în investigarea progresului local și a implicării venoase de către trombul tumoral. Pentru o stadializare precisă a RCC, este obligatorie examinarea cu CT toracic, abdominal și pelvin cu substanță de contrast.

Evoluția naturală variază în RCC, ceea ce a condus la dezvoltarea diferitelor modele de prognostic pentru evaluarea riscului individual al pacientului. Amploarea bolii, histologia, gradul și factorii clinici au fost recunoscuți ca având valoare prognostică în RCC și pot fi utilizați în boala localizată sau metastatică.

Boala avansată

Sistemul Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) a fost standardul de aur pentru evaluarea riscului în timpul tratamentului cu citokine în RCC metastatic (mRCC) și este încă utilizat în mod curent. O rafinare suplimentară a fost introdusă cu scorul International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), care a extins factorii anteriori la un număr total de șase pentru a crește concordanța:

- status de performanță Karnofsky (PS) <80%
- nivelul hemoglobinei sub limita inferioară a normalului
- timp de la diagnostic până la tratament < 1 an
- valoarea calcemiei corectate peste limita superioară a normalului
- nr. trombocitelor peste limita superioară a normalului
- nr. neutrofilelor peste limita superioară a normalului.

Categoria de risc (Prognostic)

Favorabil
Intermediar
Prost

Factori de risc

0
1-2
3-6

Figura 1: Clasificarea Who a celulelor canceroase

- Clear cell renal cell carcinoma
- Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
- Papillary renal cell carcinoma
- Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma
- Chromophobe renal cell carcinoma
- Collecting duct carcinoma
- Renal medullary carcinoma
- MiT family translocation renal cell carcinomas
- Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
- Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
- Tubulocystic renal cell carcinoma
- Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma
- Clear cell papillary renal cell carcinoma
- Renal cell carcinoma, unclassified
- Papillary adenoma
- Oncocytoma

Figura 2: Recomandările ESMO

Special article

Annals of Oncology

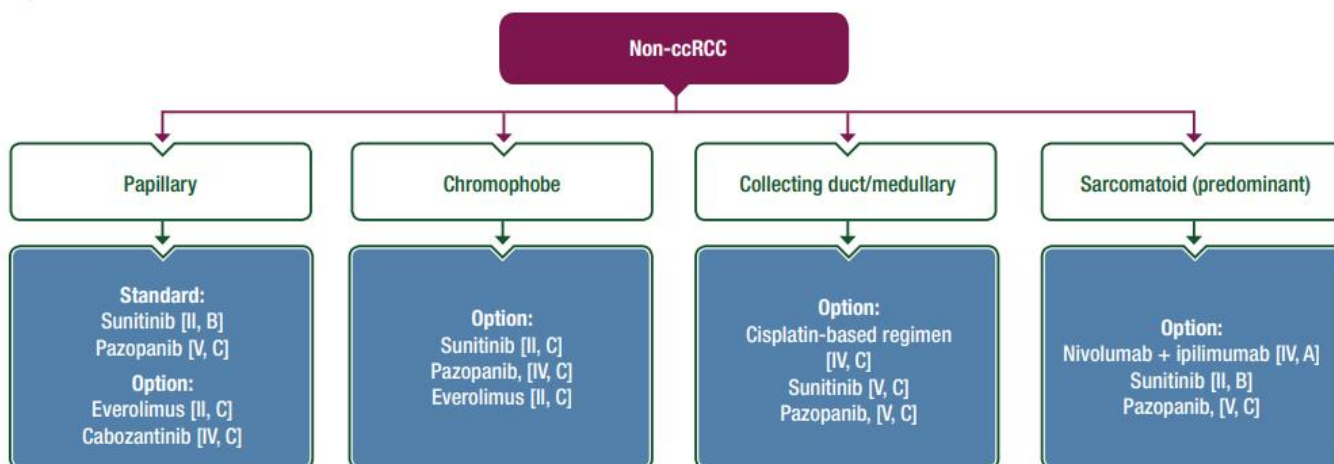
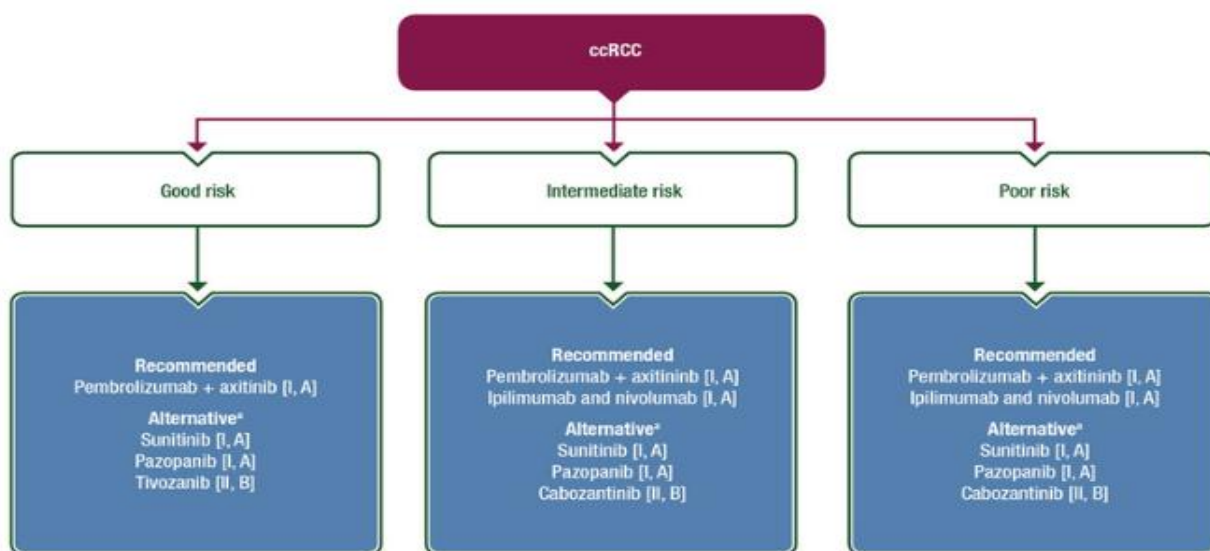


Figure 4. Systemic first-line treatment of non-ccRCC.
 Non-ccRCC, non-clear cell renal cell carcinoma.

Figura 3: Recomandările ESMO

This eUpdate provides a new Figure 1 treatment algorithm for first-line advanced ccRCC



*Where recommended treatment not available or contra-indicated.

ccRCC, clear cell renal cell carcinoma.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ PEMBROLIZUMABUM (KEYTRUDA)

Pacienți excluși din studiile clinice

Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice: metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG ≥ 2 (cu excepția carcinomului urotelial și RCC); infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boală autoimună sistemică activă; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun la tratamentul cu ipilimumab, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durată de peste 12 săptămâni. Pacienții cu infecții active au fost excluși din studiile clinice și a fost necesar să li se trateze aceste infecții înainte de administrarea pembrolizumab. Pacienții cu infecții active care au survenit în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost tratați prin tratament medical corespunzător. Pacienții cu tulburări renale semnificative clinic (creatinină $> 1,5 \times$ LSVN) sau



tulburări hepatice semnificative clinic (bilirubină > 1,5 x LSVN, ALT, AST > 2,5 x LSVN în absența metastazelor hepatice) la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice, prin urmare informațiile sunt limitate la pacienții cu insuficiență renală severă și insuficiență hepatică moderată până la severă.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

Toți prescriptorii KEYTRUDA trebuie să fie familiarizați cu Informațiile pentru medic și Ghidurile de abordare terapeutică. Prescriptorul trebuie să discute cu pacientul riscurile tratamentului cu KEYTRUDA. Pacientul va primi cardul de avertizare al pacientului odată cu fiecare prescripție.

KEYNOTE-426: Studiu controlat efectuat cu tratament asociat cu axitinib la pacienți cu RCC, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu axitinib a fost investigată în KEYNOTE-426, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, efectuat la pacienți cu RCC avansat cu componentă cu celule clare, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1 și de categoriile de grupuri de risc stabilite conform Bazei de Date a Consorțiului Internațional pentru RCC Metastatic (IMDC - *International Metastatic RCC Database Consortium*).

Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Randomizarea a fost stratificată în funcție de categoriile de risc (favorabil comparativ cu intermediar comparativ cu scăzut) și de regiunea geografică (America de Nord comparativ cu Europa de Vest comparativ cu „Restul Lumii”). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) către unul dintre următoarele brațe de tratament:

- pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la interval de 3 săptămâni în asociere cu axitinib 5 mg administrat oral, de două ori pe zi. Pacienților care au tolerat axitinib 5 mg administrat de două ori pe zi pentru 2 cicluri consecutive de tratament (adică 6 săptămâni) fără niciun eveniment advers > gradul 2 asociat tratamentului cu axitinib și cu tensiunea arterială bine controlată la $\leq 150/90$ mm Hg li s-a permis creșterea dozei de axitinib la 7 mg de două ori pe zi. Creșterea dozei de axitinib la 10 mg de două ori pe zi a fost permisă utilizând aceleași criterii. Administrarea axitinib a putut fi întreruptă sau doza a putut fi redusă la 3 mg de două ori pe zi și ulterior la 2 mg de două ori pe zi pentru a gestiona toxicitatea.
- sunitinib 50 mg administrat oral, o dată pe zi timp de 4 săptămâni, urmat de 2 săptămâni de pauză a tratamentului.

Tratamentul cu pembrolizumab și axitinib a continuat până la confirmarea progresiei bolii determinată prin BICR utilizând RECIST v1.1 sau confirmată de investigator, până la apariția toxicității inacceptabile, sau pentru pembrolizumab o perioadă de maxim 24 luni. În cazul în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și a fost considerat de către investigator ca obținând un beneficiu clinic, administrarea pembrolizumab și axitinib a fost permisă și după confirmarea progresiei bolii definită pe baza RECIST. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la



momentul inițial, la săptămâna 12 după randomizare, apoi la interval de 6 săptămâni până la săptămâna 54 și ulterior la interval de 12 săptămâni.

Un total de 861 pacienți au fost randomizați. Caracteristicile populației din studiu au fost: vârsta mediană 62 ani (interval: 26 până la 90); 38% cu vârsta de 65 ani sau peste; 73% bărbați; 79% de rasă caucaziană și 16% asiatici; 80% au avut Scor de Performanță Karnofsky (KPS) de 90-100 și 20% au avut KPS 70-80; distribuția pacienților în funcție de categoriile de risc IMDC a fost 31% favorabil, 56% intermediar și 13% scăzut.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost RRO și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG (RR 0,53; ÎI 95% 0,38 - 0,74; Valoarea $p=0,00005$) și SFP (RR 0,69; ÎI 95% 0,56 - 0,84; Valoarea $p=0,00012$) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu administrarea sunitinib, la analiza intermediară pre-specificată a acestuia. Tabelul 1 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității, iar Figurile 23 și 24 ilustrează curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG și SFP, pe baza analizei finale cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 37,7 luni.

În cadrul studiului KEYNOTE-426, au fost efectuate analize de subgrup la pacienții cu CPS PD-L1 ≥ 1 [asocierea pembrolizumab/axitinib: $n=243$ (56%) comparativ cu sunitinib: $n=254$ (59%)] și CPS < 1 [asocierea pembrolizumab/axitinib: $n=167$ (39%) comparativ cu sunitinib: $n=158$ (37%)]. S-au observat beneficii ale SG și SFP, indiferent de nivelul de expresie PD-L1.

Studiul KEYNOTE-426 nu a fost conceput pentru a evalua eficacitatea în cadrul fiecărui subgrup.

La analiza intermediară pre-specificată, în ceea ce privește categoria de risc IMDC, riscul relativ SG (RR) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu administrarea sunitinib a fost de 0,64 (ÎI 95% 0,24 - 1,68) în cadrul grupului de risc favorabil, RR SG pentru grupul de risc intermediar a fost de 0,53 (ÎI 95% 0,35 - 0,82), iar RR SG pentru grupul de risc scăzut a fost de 0,43 (ÎI 95% 0,23 - 0,81). RR SFP (ÎI 95%) pentru grupurile de risc favorabil, intermediar și scăzut a fost de 0,81 (0,53 - 1,24), 0,69 (0,53 - 0,90) și respectiv de 0,58 (0,35 - 0,94). Diferența RRO (ÎI 95%) pentru grupurile de risc favorabil, intermediar și scăzut a fost de 17,0% (5,3 - 28,4), 25,5% (16,7 - 33,9) și respectiv de 31,5% (15,7 - 46,2).

Tabelul nr. 1 - Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-426

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	193 (45%)	225 (52%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	45,7 (43,6 - NA)	40,1 (34,3 - 44,2)
Risc relativ* (Î 95%)	0,73 (0,60 - 0,88)	
Valoarea p [†]	0,00062	
SFP[‡]		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	286 (66%)	301 (70%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	15,7 (13,6 - 20,2)	11,1 (8,9 - 12,5)
Risc relativ* (Î 95%)	0,68 (0,58 - 0,80)	
Valoarea p [†]	< 0,00001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO [§] % (Î 95%)	60 (56 - 65)	40 (35 - 44)
Răspuns complet	10%	3%
Răspuns parțial	50%	36%
Valoarea p [¶]	< 0,0001	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	23,6 (1,4+ - 43,4+)	15,3 (2,3 - 42,8+)
Număr (% [#]) de pacienți cu durata ≥ 30 luni	87 (45%)	29 (32%)

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Valoarea p nominală pe baza testului log-rank stratificat

‡ Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1 § Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

¶ Valoarea p nominală pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen, stratificată pe grupe de risc IMDC și regiune geografică. La analiza intermediară pre-specificată a RRO (durată mediană a perioadei de monitorizare de 12,8 luni), a fost obținută o superioritate semnificativă statistic pentru RRO la compararea administrării pembrolizumab împreună cu axitinib cu administrarea sunitinib, Valoarea p < 0,0001.

Pe baza estimării Kaplan-Meier

NA = nu este disponibil

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 13 mai 2020, consideră că **beneficiul real** al terapiei adiționale cu medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, este **important** pentru tratamentul de primă linie al pacienților în stadiu avansat cu carcinom renal cu celule clare sau cu un contingent de celule clare.

Având în vedere:

- demonstrarea superiorității combinației KEYTRUDA (pembrolizumab) cu axitinib față de sunitinib, considerat a fi un comparator acceptabil, pe cele două obiective principale în timpul unei analize intermediare și cu o scurtă urmărire mediană de 12,8 luni:
- supraviețuirea fără progresie, evaluată de un comitet independent (15,1 luni vs 11,1 luni la mediană; HR=0,69 95% CI [0,57; 0,84], p=0,00014)
- supraviețuirea globală: HR=0,53 95% CI [0,38; 0,74]; p=0,00005, cu totuși o incertitudine pentru subgrupul de prognostic favorabil;
 - toxicitatea crescută a acestei combinații în comparație cu sunitinib, cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse grave (40,3% vs 31,3%), de grad ≥ 3 (75,8% vs 70,6%) sau care duc la întreruperea tratamentului (30,5% vs 13,9%)
 - lipsa datelor privind calitatea vieții cu valoare demonstrativă,
 - incertitudini, în special cu privire la contribuția respectivă a fiecăruia dintre componentele combinației pembrolizumab/axitinib,

Comisia consideră că, combinația de KEYTRUDA (pembrolizumab) cu axitinib, oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în comparație cu sunitinib în tratamentul de primă linie, în stadiu avansat, al carcinomului cu celule renale cu celule clare sau care cuprinde un contingent de celule clare.

Într-adevăr, superioritatea sa față de un comparator acceptabil (sunitinib) a fost stabilită pe termen scurt asupra supraviețuirii fără progresie și asupra supraviețuirii globale (în populația ITT) la pacienții în cea mai mare parte în stare generală bună.

Strategia de management terapeutic în stadiu avansat se bazează pe tratamente sistemice, al căror obiectiv este îmbunătățirea supraviețuirii globale și a calității vieții pacienților.

Tratamentele de primă linie recomandate pentru pacienții cu carcinom renal cu celule clare cu prognostic bun sau intermediar sunt: inhibitori ai tirozin kinazei (TKI) cu Sutent (sunitinib) și Votrient (pazopanib); asocierea Avastin (bevacizumab)/interferon și imunoterapia cu asocierea Opdivo (anti-PD-1, nivolumab) cu Yervoy (anti-CTLA-4, ipilimumab) pentru pacienții cu risc intermediar. Superioritatea combinației Opdivo/Yervoy a fost stabilită față de

Sutent (sunitinib) în ceea ce privește supraviețuirea globală la pacienții cu risc mediu sau ridicat. Printre opțiunile de tratament de primă linie în cazul unui prognostic nefavorabil, ghidurile citează în special sunitinib sau pazopanib.

Unele recomandări au fost actualizate (EAU 201911, NCCN 202012) și recomandă în special combinația Keytruda/Inlyta (pembrolizumab/axitinib) printre tratamentele de primă linie de preferat, indiferent de prognostic. Doar ghidurile NCCN 2020 citează combinația Bavencio/Inlyta printre celelalte opțiuni de tratament.

Comparatorii relevanți clinic ai Keytruda (pembrolizumab) în asociere cu axitinib sunt tratamentele de primă linie recomandate pentru carcinomul cu celule renale avansat: sunitinib, pazopanib, bevacizumab/interferon, aldeuskin, nivolumab – ipilimumab, temsirolimus.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 30 septembrie 2020, Pembrolizumab cu axitinib nu este recomandat, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, pentru carcinomul renal avansat netratat la adulți. Justificarea Comitetului este că tratamentul actual pentru carcinomul renal avansat netratat include pazopanib, tivozanib sau sunitinib. De asemenea, cabozantinib este recomandat pentru pacienții cu cancer cu risc mediu sau scăzut, așa cum este definit de Consorțiul Internațional de Baza de Date pentru Carcinomul Renal Metastatic. Nivolumab cu ipilimumab și avelumab cu axitinib sunt disponibile prin intermediul Fondului pentru medicamente pentru cancer (Cancer Drugs Fund). Deoarece nu sunt practici stabilite, nu pot fi comparatori în această evaluare.

Dovezile din studiile clinice pe termen scurt arată că pembrolizumab cu axitinib este mai eficient decât sunitinib pentru persoanele cu carcinom cu celule renale netratat, dar este incert dacă există un beneficiu pe termen lung.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat la data de 7 septembrie 2020 după o analiză atentă, SMC a acceptat pembrolizumab pentru utilizare în anumite condiții (utilizare restricționată). Restricția înseamnă că pembrolizumab poate fi utilizat pentru a trata pacienții cu CCR (carcinom cu celule renale) avansat așa cum este descris mai sus (pacienți cu diagnostic recent de neoplasm cu celule renale, în asociere cu axitinib) și că tratamentul poate fi continuat timp de până la doi ani.

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

IQWiG: Conform raportului A 19-99 din 27 februarie 2020, concluziile evaluării Pembrolizumab în asociere cu axitinib în cancerul cu celule renale sunt:



- pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior, cu carcinom cu celule renale avansat cu prognostic favorabil sau intermediar (0-2 factori de risc conform criteriilor IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) există un **benefic suplimentar considerabil**; au fost considerate terapii de comparație adecvate bevacizumab în asociere cu interferon alfa 2 sau monoterapia cu pazopanib sau monoterapia cu sunitinib.
- pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior, cu carcinom cu celule renale avansat cu profil de risc crescut (≥ 3 factori de risc conform criteriilor IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) există un **beneficiu suplimentar considerabil**; au fost considerate terapii de comparație adecvate temsirolimus sau sunitinib.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 14 mai 2020 stabilește că **amplizarea beneficiului suplimentar** al DCI Pembrolizumabum pentru indicația:

- pacienți adulți cu carcinom renal avansat netratat anterior cu profil de risc favorabil sau intermediar (scor IMDC 0-2) este **considerabil** în raport cu terapia de comparație adecvată (bevacizumab în asociere cu interferon alfa 2 sau monoterapia cu pazopanib sau monoterapia cu sunitinib).
- pacienți adulți cu carcinom renal avansat netratat anterior cu profil de risc nefavorabil (scor IMDC ≥ 3) este **considerabil** în raport cu terapia de comparație adecvată (Nivolumab în asociere cu ipilimumab sau sunitinib sau temsirolimus).

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

Merck Sharp & Dohme România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **12** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Cipru, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Portugalia, Scoția, Suedia și Țările de Jos.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, 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 aceuiași 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;

Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:

“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 aceuiași 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 calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator** medicamentul cu DCI AVELUMABUM și DC Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, care se administrează ca și medicamentul evaluat (KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă), în asociere cu medicamentul cu DCI AXITINIBUM și DC Inlyta 5 mg comprimate filmate.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI AVELUMABUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 130 și este adnotat cu „**1” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi



administrare și în regim de spitalizare de zi și la poziția 162 unde este adnotat cu „**1Ω” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, respectiv tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ^Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI AXITINIBUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 98 și este adnotat cu „**1Ω” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, respectiv tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ^Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Avelumabum prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat în 16.03.2023 este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM

„.....

2. CANCER RENAL

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- *carcinoam renal non-urotelial, confirmat histopatologic,*
- *boala netratată anterior*
- *stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boala*
- *vârsta > 18 ani*

III. Criterii de excludere

- *hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți*
- *ECOG mai mare de 2 (cu excepția cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienți cu ECOG mai mare de 2 – în opinia medicului curant)*

** Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:*

- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC)



- boală autoimună activă sau în antecedente
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani
- transplant de organ
- afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecție activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C

**) După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeași clasa terapeutică).*

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

*Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu **deteriorare clinică semnificativă**, definită prin:*

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)



- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Managementul efectelor secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
- corticoterapia – metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc (sau alt corticoid în doza echivalentă terapeutic) este tratamentul de elecție pentru efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituție hormonală, etc)

VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avelumab la pacienți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

Fertilitatea, sarcina

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab. Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului • Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu avelumab în prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:



- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

.....”

DETM consideră că asocierea medicamentelor cu DCI AVELUMABUM și DC Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cu DCI AXITINIBUM și DC Inlyta 5 mg comprimate filmate respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
PEMBROLIZUMABUM	KEYTRUDA	Cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg)	12590,69	12590,69
AXITINIBUM	Inlyta	Cutie x blistere Al/Al x 56 comprimate filmate	12.903,32	230,41
AVELUMABUM	Bavencio	1 flacon x 10 ml conc. pt. sol. perf. (200 mg avelumab)	4.434,17	4.434,17

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

*prețuri conform Ordinului nr. 443/2022 actualizat la data de 29.03.2023

Calculul costului terapiei cu DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP: Doza recomandată este de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni

Cost tratament 1 an: 52 de săptămâni/3 = 18 administrări x 12590,69 x 2 = 453264,84 lei

Calculul costului terapiei cu Inlyta 5 mg comprimate filmate

Conform RCP și protocol: Doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi

Cost tratament 1 an: 365 x 230,41 x 2 = 168199,3 lei

Calculul costului terapiei cu Bavencio 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP și protocol: Doza recomandată este de 800 mg la interval de 2 săptămâni



Cost tratament 1 an: (52 săptămâni/ 2) 26 de administrări x 4.434,17 x 4 = 461.153,68 lei

	Cost terapie/an (lei)	% diferență
PEMBROLIZUMABUM+ AXITINIBUM	621.464,14	- 1,26
AVELUMABUM + AXITINIBUM	629.352,98	

Din calculul costului terapiei se observă că DC KEYTRUDA indicat în asociere cu axitinib generează economii în medie de 1,26 % față de comparatorul validat, rezultând un impact bugetar neutru.

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 documentația aferentă	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	15
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	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15
TOTAL	80

* 2.1 S-au acordat 15 puncte deoarece DETM nu consideră autorizare cu restricții recomandarea SMC, care respect durata de tratament indicată în RCP.

Punctajul obținut în urma evaluării este de 80, dar Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, Anexa nr.1, art.1, lit.c), „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”

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 KEYTRUDA este indicat în asociere cu axitinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți, 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”, subsecțiunea „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 „KEYTRUDA este indicat în asociere cu axitinib pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți”.

Referințe bibliografice:

1. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157252/anx_157252_ro.pdf)
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5379/pembrolizumab-keytruda-rcc.pdf>)
3. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a19-99_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
4. Adendum IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a22-128_pembrolizumab_addendum-to-commission-a22-71_v1-0.pdf)
5. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18154_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT18154.pdf)
6. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_BAnz.pdf)
7. NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta650/resources/pembrolizumab-with-axitinib-for-untreated-advanced-renal-cell-carcinoma-pdf-82609191936709>)
8. Ghidurile ESMO 2021 (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma>)
9. RCP Bavencio (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230331158905/anx_158905_ro.pdf)
10. RCP Inlyta (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220921156982/anx_156982_ro.pdf)
11. EPAR Keytruda (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>)
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/16.03.2023

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. 1.248/29.03.2023**

Raport finalizat la data de: 11.04.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu