

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: *este indicat în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în următoarele situații: tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină*

Data depunerii dosarului

19.03.2025

Numărul dosarului

17918

Actualizare protocol terapeutic - adăugarea unei noi linii de tratament

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 primei APP: 17 iulie 2015

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

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

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

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 402/09.05.2025:

Medicament	KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă X 4 ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	13222, 45 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)	13222, 45 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Cancere cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient)

Cancer colorectal (CCR)

KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în următoarele situații:

- tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină.

Doze

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

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.

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 durată de 30 minute.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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.

Mod de administrare

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

Mecanism de acțiune

KEYTRUDA este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. KEYTRUDA potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 de PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau alte celule din micromediul tumoral.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Merk Sharp & Dohme România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația *“KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în următoarele situații: tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1: „Criterii de adăugare a unei DCI compensate” din OMS nr. 861/2014 actualizat. Compania solicită adăugarea unei noi linii de tratament.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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, actualizată, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este inclus 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, P3: Programul național de oncologie, având adnotarea **1Ω.

Notă: Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 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.

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI Pembrolizumabum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 15.04.2025 este redat în cele ce urmează:

“Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM

CANCER COLORECTAL (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicații

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru pacienții adulți cu cancer colorectal metastatic care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient) - ca tratament de primă linie.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- *Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.*
- *Pacienți cu cancer colorectal, confirmat histopatologic, în stadiul metastatic (stabilit imagistic și clinic), care prezintă instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high), sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient).*
- *Indice al statusului de performanță ECOG 0-2.*
- *Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere).*

• Pacienții la care a fost administrat anterior pembrolizumab (din alte surse financiare) pentru aceasta indicație, cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină.
- Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumab, trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- Absența MSI-h sau dMMR.

În cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluarea clinică și imagistică pentru determinarea stadiului metastatic al cancerului colorectal.
- Determinarea instabilității microsatelitare înalte/a deficienței de reparare a nepotrivirii ADN-ului.
- Evaluarea biologică: va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente).

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumab 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 durată de 30 minute.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situații repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse administrarea pembrolizumab poate fi amânată și administrați (sistemic) corticosteroizi.

- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab, dacă intensitatea reacției adverse este redusă la grad ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

Pentru pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral puternic. În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 - 12 săptămâni și numai dacă

există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3), cât și în cazul primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4) - pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

- *Decizia medicului sau a pacientului.*

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...]*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redate în Tabelul nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	<i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i>
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	<i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i>
3.	Analiza de impact financiar	<i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i>

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/**includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI**

compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

2.1 Crearea adresabilității pentru pacienți

Cancerul colorectal cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient)

Cancerul colorectal reprezintă a doua cea mai frecventă cauză de mortalitate asociată cancerului la nivel mondial și ocupă locul al treilea ca incidență (33,6 la 100.000 în Europa de Nord). Dezvoltarea CRC este influențată de o multitudine de factori de risc, precum vârsta înaintată, alimentația, obezitatea și bolile inflamatorii intestinale. Aproape un sfert dintre pacienți au boală metastatică la momentul diagnosticării; rata relativă de supraviețuire la 5 ani pentru acești pacienți este <15%. Majoritatea cancerelor colorectale sporadice se dezvoltă ca urmare a instabilității cromozomiale; cu toate acestea, aproximativ 15% din cazuri apar din cauza deficienței de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR), care este caracterizată printr-o instabilitate ridicată a microsateliților. Deficiența de reparare a nepotrivirii ADN-ului este identificată mai frecvent în CCR în stadiu incipient și apare la aproximativ 20% din cazuri în stadiul II, 12% în stadiul III și 4% în stadiul IV.

Sistemul de reparare a nepotrivirii ADN (MMR) repară ADN-ul deteriorat în urma împerecherii incorecte a bazelor nucleotidice în timpul replicării ADN-ului. Există patru gene de reparare a nepotrivirii cunoscute ca MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2. Mutațiile genelor MMR provoacă proteine MMR disfuncționale, incapabile să recunoască nepotrivirea ADN-ului în regiunile de codificare ale secvențelor de nucleotide repetitive numite microsateliți; ca urmare, deteriorarea ADN-ului nu poate fi reparată și poate duce la generarea de proteine nefuncționale. Această formă de instabilitate genomică se numește instabilitate microsatelitară (MSI). Inactivarea genei MMR poate fi fie somatică (sporadică), fie germinală (de exemplu, sindromul Lynch). Sindromul Lynch este o afecțiune ereditară cu transmitere autozomal dominantă, care predispune în primul rând la cancerul colorectal și endometrial, dar poate fi asociat și cu alte afecțiuni maligne extra-colonice, cum ar fi cancerul de stomac, intestin subțire, pancreas, vezică urinară, prostată și tract biliar.

Cancerul cu instabilitate microsatelitară de grad înalt sunt de obicei caracterizate printr-o încărcătură ridicată a mutațiilor tumorale (TMB-H, high tumor mutation burden) și suprareglarea PD-1 și PD-L1, precum și a altor puncte de control imunitar, oferind astfel o rațiune științifică pentru blocarea PD-1 cu pembrolizumab pentru pacienții cu cancer cu MSI-H. Într-o serie de 11.348 de pacienți, aproximativ 70% din cazurile de MSI-H au fost TMB-H, dar doar 26% dintre cazurile de MSI-H au fost pozitive pentru PD-L1. Suprapunerea dintre TMB, MSI și PD-L1 a fost diferită în funcție de tipurile de cancer. Doar 0,6% dintre cazuri au fost pozitive pentru toți cei trei markeri. Nu toți pacienții cu tumori MSI-H răspund la imunoterapie, sugerând că este necesară o înțelegere mai profundă a mecanismelor legate de imunitate în MSI-H.

Cancerle colorectale cu instabilitate microsatelitară de grad înalt prezintă caracteristici histologice distincte (precum tipurile caracterizate prin producția mare de mucină cu acumulare extracelulară, varianta cu celule în „inel cu pecete”, tipul medular), frecvent în combinație, asociate cu limfocite infiltrante tumorale și o reacție limfocitară de tip Crohn. Metilarea regiunii promotor a genei MLH1 în forma sporadică este puternic asociată cu mutația genei BRAF V600E. Prezența mutației BRAF V600E în cancerul colorectal exclude practic sindromul Lynch, cu excepția cazurilor rare asociate cu o mutație ereditară (germline) a genei PMS2.

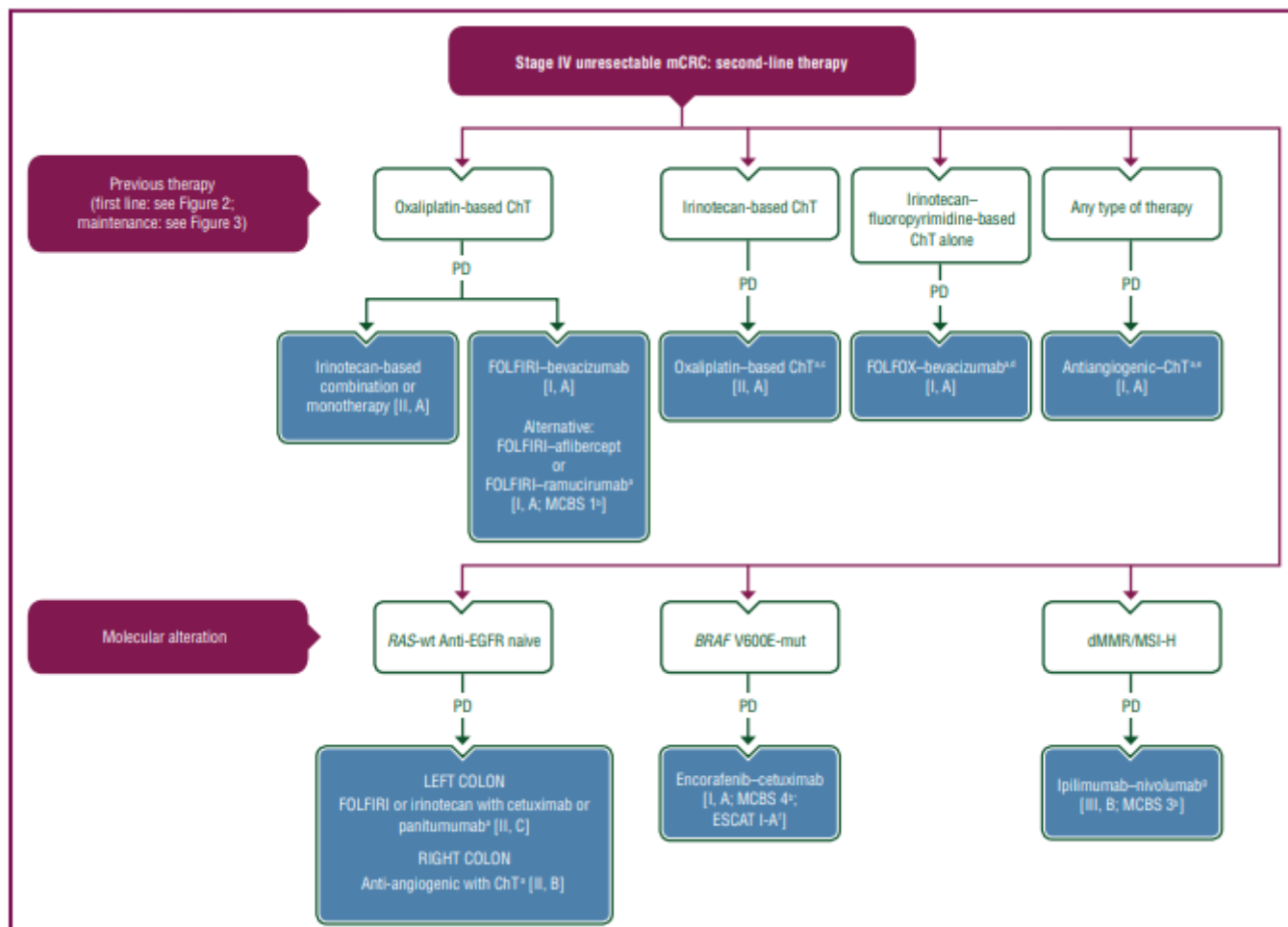
Statusul MMR sau MSI poate fi determinat prin evaluarea fie a expresiei proteice prin imunohistochimie (IHC) a celor 4 proteine MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), fie a 3 până la 5 loci microsateliți tumorali utilizând o tehnică PCR. În general, tumorile sunt clasificate ca având instabilitate microsatelitară înaltă (MSI-H), incluzând și deficiența sistemului MMR, atunci când expresia a cel puțin uneia dintre cele 4 proteine MMR nu este detectabilă prin IHC sau când sunt observate cel puțin 2 modificări ale dimensiunii alelice în 3 până la 5 markeri microsatelitari analizați prin PCR. Testarea actuală a statusului MMR/MSI prin imunohistochimie pentru proteinele MMR, testarea PCR a markerilor MSI sau utilizarea unui panel NGS (tehnica secvențierii de nouă generație) validat este recomandată de ghidurile NCCN, ESMO și ASCO pentru pacienții cu cancer colorectal.

Deși pacienții cu cancer colorectal MSI-H/dMMR în stadii incipiente prezintă un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea, cei cu boală metastatică MSI-H/dMMR au un prognostic mai nefavorabil și în general este evidențiată o tendință spre un rezultat mai slab al supraviețuirii comparativ cu pacienții cu mCRC stabil din punct de vedere microsatelitar. Totuși, literatura de specialitate nu oferă un consens clar; unele studii nu au identificat nicio asociere între supraviețuirea fără boală (DFS) sau supraviețuirea globală (OS) și statusul MSI la pacienții cu mCRC supuși rezecției cu intenție curativă.

Tratamentul CCR avansat sau metastazat este îngreunat de mai multe provocări. Opțiunile de tratament sunt deosebit de limitate pentru pacienții care au epuizat mai multe linii de tratament. În plus, tumorile CCR pot dezvolta rezistență la chimioterapie, diminuând eficacitatea tratamentului în timp. Toxicitatea asociată cu chimioterapia și terapiile țintite complică și mai mult tratamentul și afectează calitatea vieții pacienților. CRC metastazat are de asemenea, un prognostic slab. Heterogenitatea tumorii adaugă un alt nivel de complexitate, contribuind la rezistența la tratament și la variabilitatea răspunsurilor pacienților. În acest scop, imunoterapia care vizează punctele de control imun, cum ar fi axa PD-1/PD-L1 și CTLA-4, se dovedește promițătoare în tratarea CCR avansat, în special în tumorile CCR cu instabilitate microsatelitară de grad înalt sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului.

Ghidul de practică clinică *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up* (versiunea Octombrie 2022) recomandă asocierea nivolumab-ipilimumab pentru cancerul colorectal metastazat dMMR/MSI-H care progresează după prima linie ChT [III, B; ESMO-MCBS v1.1 scor 3].

Figura 1. Tratamentul mCCR nerezecabil în stadiul IV: a doua linie de tratament



Ghidului NCCN 2025, versiunea 3 recomandă pembrolizumab, nivolumab, nivolumab în asociere cu ipilimumab sau dostarlimab-gxly ca opțiuni de tratament ulterioare la pacienții cu CCR metastatic dMMR/MSI-H care nu au primit anterior imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control.

Prin Decizia CE nr. C(2022)2828 (final) de modificare a autorizației de comercializare a medicamentului „KEYTRUDA - pembrolizumab”, acordată prin Decizia C(2015)5144(final), DCI Pembrolizumabum a fost aprobat pentru indicația “KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în următoarele situații: tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină”.

Eficacitatea și siguranța terapiei cu DCI Pembrolizumabum pentru tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină

KEYNOTE-164: Studiu deschis efectuat la pacienți cu CCR MSI-H sau dMMR, nerezecabil sau metastatic, cărora li s-a administrat tratament anterior

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-164, un studiu de fază II, multicentric, nerandomizat, deschis, de tip multi-cohortă, care a inclus pacienți cu CCR MSI-H sau dMMR, nerezecabil sau metastatic, care au prezentat progresie după administrarea anterioară a tratamentului pe bază de fluoropirimidină în asociere cu irinotecan și/sau oxaliplatin.

Participanții eligibili au fost incluși într-una dintre cele 2 cohorte:

- Cohorta A (n=61): subiecți cu cancer colorectal (CRC) dMMR sau MSI-H local avansat nerezecabil sau metastatic, care au fost tratați anterior cu cel puțin două linii de terapii standard, care au inclus fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan.
- Cohorta B (n=63): subiecți cu CRC dMMR sau MSI-H local avansat nerezecabil sau metastatic, care au fost tratați anterior cu cel puțin o linie de terapie sistemică standard (fluoropirimidină + oxaliplatin sau fluoropirimidină + irinotecan cu sau fără anti-VEGF/EGFR).

Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. Pacienților cu stare clinică stabilă și la care au apărut inițial semne de progresie a bolii li s-a permis să continue tratamentul până la confirmarea progresiei bolii. Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au fost tratați pe o perioadă de până la 24 luni (până la 35 cicluri). Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni.

În rândul celor 124 pacienți incluși în KEYNOTE-164, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 56 ani (35% cu vârsta de 65 ani sau peste); 56% bărbați; 68% de rasă caucaziană, 27% asiatici; 41% și 59% au avut un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1. Un procent de 12% dintre pacienți au prezentat mutații BRAF și 36% au prezentat mutații RAS; la 39% și 34% nu s-a determinat statusul mutațional BRAF și respectiv RAS. Un procent de 97% dintre pacienți au avut boală în stadiul M1 și 3% au avut boală în stadiul M0 (local avansat nerezecabil). La un procent de 76% dintre pacienți s-au administrat 2 sau mai multe linii anterioare de tratament.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost ORR (rata de răspuns obiectiv) pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare au inclus durata răspunsului (DOR), rata de control a bolii (DCR; proporția de pacienți cu răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă timp de ≥ 24 săptămâni înainte de progresia bolii) și supraviețuirea fără progresia bolii (PFS), pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1, supraviețuirea globală (OS), precum și siguranța și tolerabilitatea.

Perioada mediană de urmărire a fost de 62,2 luni în cohorta A, respectiv 54,4 luni în cohorta B. Rata de răspuns obiectiv (ORR) a fost de 32,8% (CI 95%, 21,3%-46,0%) în cohorta A și de 34,9% (CI 95%, 23,3%-48,0%) în cohorta B.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-164

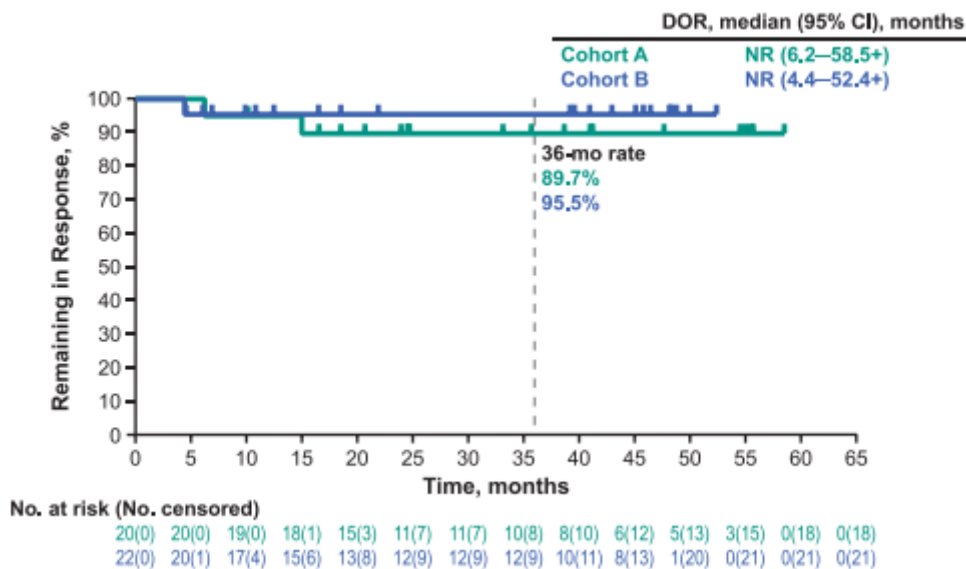
	Cohort A n = 61		Cohort B n = 63	
	n	% (95% CI) ^a	n	% (95% CI) ^a
ORR	20	32.8 (21.3–46.0)	22	34.9 (23.3–48.0)
Best overall response				
CR	3	4.9 (1.0–13.7)	9	14.3 (6.7–25.4)
PR	17	27.9 (17.1–40.8)	13	20.6 (11.5–32.7)
SD	11	18.0 (9.4–30.0)	13	20.6 (11.5–32.7)
PD	28	45.9 (33.1–59.2)	25	39.7 (27.6–52.8)
Non-evaluable	2	3.3 (0.4–11.3)	3	4.8 (1.0–13.3)
DCR ^b	31	50.8 (37.7–63.9)	35	55.6 (42.5–68.1)
DOR median (range), ^c months	NR (6.2–58.5+)		NR (4.4–52.4+)	
Estimated DOR ^c ≥ 36 months, %	89.7		95.5	

CR= răspuns complet, PR= răspuns parțial, SD= boală stabilă, PD= boală progresivă, NR = Nu a fost atinsă, DCR= rata de control a bolii, ^a bazat pe metoda intervalului de încredere, ^b CR + PR + SD ≥ 24 săptămâni, ^c pe baza estimării Kaplan-Meier

Răspunsurile obiective au fost observate indiferent de statusul mutațional BRAF sau RAS.

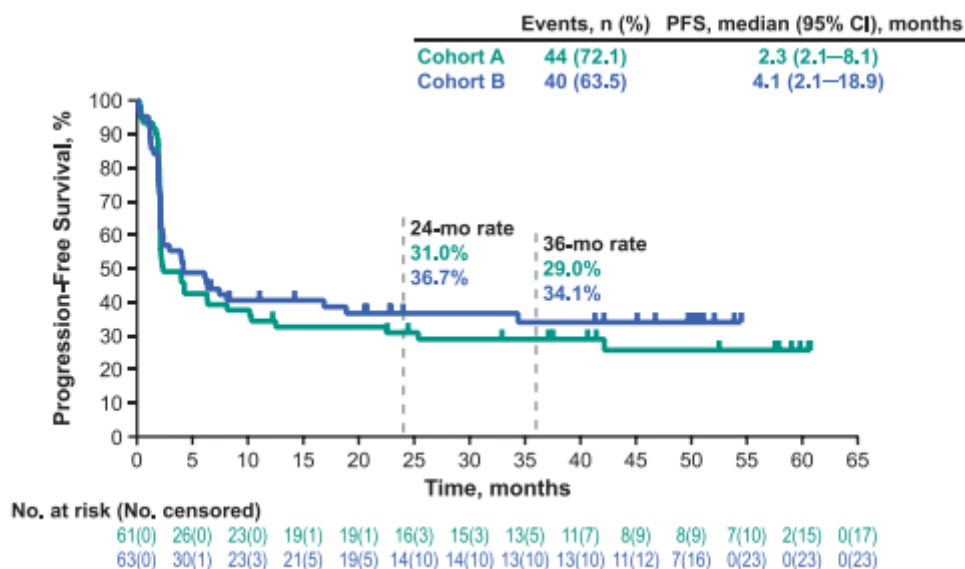
Valoarea mediană a DOR nu a fost atinsă (NR) în niciuna dintre cohorte; se estimează că 89,7% dintre pacienții cu răspuns din cohorta A și 95,5% din cohorta B și-au menținut răspunsul timp de ≥ 36 de luni. (Figura 2)

Figura 2



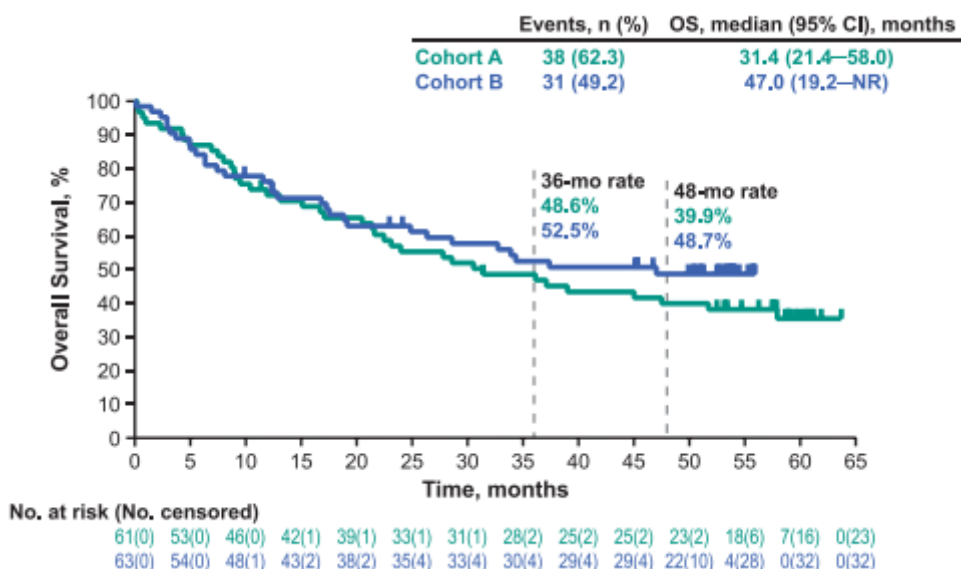
PFS mediană a fost de 2,3 luni (CI 95%, 2,1–8,1) în cohorta A și de 4,1 luni (CI 95%, 2,1–18,9) în cohorta B (Figura 3). Rata PFS la 6 luni a fost de 42,6% în cohorta A și de 48,9% în cohorta B.

Figura 3



OS mediană a fost de 31,4 luni (IC 95%, 21,4–58,0) în cohorta A și de 47,0 luni (IC 95%, 19,2–NR) în cohorta B.(Figura 4)

Figura 4



Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al pembrolizumabului a fost în concordanță cu rapoartele anterioare.

Evenimentele adverse legate de tratament au fost raportate de 63,9% dintre pacienții din cohorta A și 71,4% dintre pacienții din cohorta B. Evenimentele adverse de gradul 3/4 au fost raportate de 10 (16,4%) pacienți din

cohorta A și 8 (12,7%) pacienți din cohorta B. Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3/4 în cohorta A au fost creșterea alanin aminotransferazei, oboseala, creșterea lipazei și pancreatita (n = 2). Nu au fost raportate evenimente adverse legate de tratament de gradul 5 în niciuna dintre cohorte. Incidența întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse legate de tratament a fost de 2 (3,3%) în cohorta A și 2 (3,2%) în cohorta B.

Reacțiile adverse mediate imun au fost raportate de 21,3% dintre pacienții din cohorta A și de 38,1% dintre pacienții din cohorta B. Evenimente adverse de gradul 3/4 au fost raportate de 4 (6,6%) pacienți din cohorta A și 3 (4,8%) pacienți din cohorta B. Cele mai frecvente reacții adverse mediate imun au fost hipotiroidismul, hipertiroidismul, pancreatita și pneumonita. Nu s-au raportat reacții adverse mediate imun de gradul 5 în niciuna dintre cohorte.

Astfel, rezultatele analizei finale a studiului KEYNOTE-164 au arătat că pembrolizumab oferă o activitate antitumorală durabilă la pacienții cu cancer colorectal nerezecabil avansat local sau metastatic cu MSI-H/dMMR, tratat anterior cu terapie sistemică. Rezultatele mediane ale OS de 31,4 luni în cohorta A și 47,0 luni în cohorta B sunt semnificativ mai mari decât rezultatele OS observate în studiile anterioare privind terapia de linia a doua sau ulterioare (precum ramucirumab plus fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan [FOLFIRI; 13,3 luni] și panitumumab plus FOLFIRI [14,5 luni]), și decât rezultatele OS din studiile privind terapiile de linia a treia sau ulterioare (precum afenib [6,4 luni] și trifluridină-tipiracil [7,1 luni]) cu mențiunea că perioada mediană de urmărire a analizei actuale a fost substanțial mai lungă decât în aceste studii.

2.2 Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Merk Sharp & Dohme România SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Keytruda este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **12 state** membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Estonia, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Malta, Spania, Suedia și Marea Britanie.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 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 monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în următoarele situații: tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină”, **întrunește criteriile de adăugare 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: 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, **P3: Programul național de oncologie.**

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI PEMBROLIZUMABUM** și **DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru adulții cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR, în următoarele situații: tratamentul cancerului colorectal nerezecabil sau metastatic, după administrarea anterioară a tratamentului asociat pe bază de fluoropirimidină”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Keytruda, INN-pembrolizumab
2. Epar Keytruda; INN-pembrolizumab
3. Esmo <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904192-8>
4. Decizie dec_155593_ro.pdf
5. NCCN guidelines 2025, NSCLC, versiunea 3
6. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164 - ScienceDirect
7. Molecular insights into clinical trials for immune checkpoint inhibitors in colorectal cancer: Unravelling challenges and future directions - PMC

Raport finalizat în data de: 15.05.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu