MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Pembrolizumabum

INDICAŢIA*: în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament*

Data depunerii dosarului	**09.10.2021**
Număr dosar	**18695**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populaţional

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pembrolizumabum

1.2. DCI: Keytruda, 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC18

1.4. Data eliberării APP: 17.07.2015, extensii succesive

1.5. Deținătorul APP : Merck Sharp & Dohme BV (Olanda)

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	**concentrat pentru soluţie perfuzabilă**
Concentraţie	25 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**12997,05 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	12997,05 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Limfom Hodgkin clasic (LHc) KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament.	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, cu LHc, este de 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 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 apariţia toxicităţii inacceptabile.

Informații suplimentare din RCP Keytruda:
<u>Grupe speciale de pacienţi</u>
Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu vârsta ≥ 65 ani. Datele provenite de la pacienţi cu vârsta ≥ 65 ani sunt prea limitate pentru a formula concluzii privind categoria de pacienţi cu LHc. Datele sunt limitate la pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani în cazul administrării pembrolizumab în monoterapie la pacienţi cu

melanom stadiul III rezecat și CCR MSI-H sau dMMR; în cazul administrării pembrolizumab în asociere cu axitinib la pacienți cu RCC avansat; în cazul administrării în asociere cu chimioterapie la pacienți cu NSCLC metastatic și carcinom esofagian; și în cazul administrării pembrolizumab (cu sau fără chimioterapie) la pacienți cărora li se administrează tratament de primă linie pentru HNSCC metastatic sau recurent nerezecabil.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea KEYTRUDA la copii și adolescenți cu vârsta *sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu LHc.*

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificarile si completarile ulterioare*, medicamentul cu **DCI Pembrolizumabum** este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la SECŢIUNEA SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3: Programul naţional de oncologie, poziția 119. Medicamentul este adnotat cu ”**”, tratament ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii și semnul „Ω”, specific încheierii contractelor cost-volum[2].

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, protocolul aferent DCI Pembrolizumab este următorul [3]:

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

1. CANCERUL PULMONAR (…)

2. MELANOM MALIGN (…)

3. CARCINOAME UROTELIALE (…)

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)

I. Indicaţii:

Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) şi tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eşuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condiţiile eşecului tratamentului cu BV - în **monoterapie.**

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament:

- vârsta peste 18 ani

- pacienţi cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) şi tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eşuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condiţiile eşecului tratamentului cu BV.

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament:

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată

• 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**

• 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

• manipularea medicamentului înainte de administrare, precum şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

• NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

Pacienţilor trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Modificarea dozei

• NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

• poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

Reacţii adverse mediate imun	Severitate	Modificarea tratamentului
Pneumonită	Gradul 2	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradele 3 sau 4 sau recurenţă de gradul 2	Se întrerupe definitiv tratamentul
Colită	Gradele 2 sau 3	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradul 4 sau recurenţă de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Nefrită	Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
Endocrinopatii	Insuficienţă suprarenală grad 2	Se amână tratamentul până când este controlat prin substituţie

	Hipofizită	hormonală
	Insuficienţă suprarenală grad 3 sau 4 Hipofizită simptomatică Diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl sau > 13,9 mmol/l) sau asociată cu cetoacidoză Hipertiroidism de grad ≥ 3	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1* Pentru pacienţii cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care este controlată cu tratament de substituţie 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.
	Hipotiroidism	Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.
Hepatită	Gradul 2 cu valori ale aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN	Se întrerupe definitiv tratamentul
	În cazul metastazelor hepatice cu creşteri de gradul 2 ale valorilor iniţiale ale AST sau ALT, hepatită cu creşteri ale AST sau ALT ≥ 50% şi durata ≥ 1 săptămână	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii cutanate	Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate	Se întrerupe definitiv tratamentul
Alte reacţii adverse mediate imun	În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3)	Se amână administrarea dozei până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1*
	Miocardită gradele 3 sau 4 Encefalită gradele 3 sau 4 Sindrom Guillain-Barré gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul
	Gradul 4 sau recurenţă de gradul 3	Se întrerupe definitiv tratamentul
Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie	Gradele 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul

<u>Notă:</u> gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0 - 1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranţa reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienţii care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepţia cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienţii cu LHc, în cazul toxicităţii hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacţiile adverse se ameliorează la gradele 0 - 1.

V. Monitorizarea tratamentului:

• Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

- Examen clinic
- Hemoleucograma
- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
- Examene imagistice

• În timpul şi după terminarea tratamentului:

- Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumab.
- Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. Reacţii adverse:

Reacţii adverse mediate imun:

- majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile şi gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susţinere
- pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
- în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
- în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administraţi corticosteroizi.

- după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.

- la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacţia adversă rămâne la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun, şi în cazul oricărei reacţii adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituţie hormonală.

• **Pneumonită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică şi trebuie exclusă prezenţa altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administraţi corticosteroizi (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

• **Colită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administraţi corticosteroizi (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariţiei colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenţei de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potenţial de perforaţie gastro-intestinală.

• **Hepatită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică). Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administraţi corticosteroizi: doză iniţială de 0,5 - 1 mg/kg/zi (pentru evenimente de gradul 2) şi 1 - 2 mg/kg şi zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor şi, în funcţie de severitatea creşterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

• **Nefrită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale şi trebuie excluse alte cauze de disfuncţie renală.

Trebuie administraţi corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză iniţială de 1 - 2 mg/kg şi zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) şi, în funcţie de severitatea creşterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 şi întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

• **Endocrinopatii mediate imun.**

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv insuficienţă suprarenală, hipofizită, diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, hipotiroidism şi hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituţie hormonală pe termen lung.

- **insuficienţă suprarenală (primară şi secundară); hipofizită.**

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală şi hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienţei suprarenale trebuie administraţi corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituţie hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienţei suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcţia hipofizară şi valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituţie corespunzător.

- **diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.**

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

- **tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism şi tiroidită**.

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie fără întreruperea tratamentului şi fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1.

Funcţia tiroidiană şi valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituţie hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienţii cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

• **Reacţii adverse cutanate mediate imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe şi trebuie excluse alte cauze.

În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacţiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacţiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administraţi corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament.

În cazul în care se confirmă apariţia SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

• **Alte reacţii adverse mediate imun:** uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză şi encefalită.

În funcţie de gradul de severitate şi tipul reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 şi trebuie administraţi corticosteroizi.

Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacţia adversă se ameliorează la gradul ≤ 1 şi doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun şi în cazul oricărei reacţii adverse de grad 4, mediată imun.

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

• **Reacţii adverse legate de transplant**

Complicaţii ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) şi boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienţii cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potenţiale ale TCSH şi a riscului posibil crescut de complicaţii asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariţia BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienţii care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariţie a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienţii cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariţie a BGcG.

- Pentru subiecţii cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienţii care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eşecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la aceşti pacienţi în condiţiile unei conduite medicale adecvate.

- **Reacţii legate de administrarea perfuziei.**

La pacienţii cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacţii adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.

În cazul reacţiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienţii cu reacţii adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condiţiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice şi antihistaminice ca premedicaţie.

VII. Atenţionări şi precauţii:

- Trebuie evitată utilizarea de **corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare** înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potenţialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică şi eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după iniţierea administrării pembrolizumab pot fi utilizaţi corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizaţi ca premedicaţie, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică şi/sau pentru a atenua reacţiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

• **Femeile cu potenţial fertil** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.

• **Sarcina.** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potenţialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare.

Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

• **Alăptarea.** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretaţi în laptele uman, riscul pentru nou-născuţi/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

• **Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.**

Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

La unii pacienţi, s-a raportat apariţia ameţelii şi fatigabilităţii după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori:

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ŞI GÂTULUI (…)

2. PRECIZARI DETM

Medicamentul Keytruda este aprobat centralizat pentru mai multe indicații terapeutice, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente: carcinom pulmonar altul decat cel cu celule mici (NSCLC), melanom, carcinom urotelial, limfom Hodgkin clasic, tumori de cap și gat și carcinom renal.

În luna Mai 2017 pe baza studiilor KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013 a fost aprobată prin decizia Comisiei Europene indicația terapeutica *"Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV"* aceasta indicatie fiind inclusa în tratamentul pacientilor români, în sistem compensat, prin includerea indicatiei într-un contract cost-volum, începand cu luna august 2019.

În martie 2021, în baza datelor studiului KEYNOTE-204 (NCT02684292), un studiu randomizat, deschis, controlat activ, realizat pe 304 pacienții cu LHc recidivat sau refractară, a fost aprobată de catre EMA modificarea indicatiei dupa cum urmează: *"în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de*

3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament".

Pentru medicamentul Keytruda a fost încheiat între CNAS și DAPP un contract cost-volum pentru indicația *"KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV"*. Populația eligibilă stabilită, de către Comisia de hematologie a Ministerului Sănătății, pentru această indicație este de 60 de pacienți.

Pembrolizumab 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 şi 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. Pembrolizumab 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[1].

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

3.1. Crearea adresabilităţii pentru pacienţi

Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea tehnică de către aplicant este reprezentat **de adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar**, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament", reprezentand un pas important în tratamentul acestui tip de cancer.

Pe baza studiilor KEYNOTE-087 și KEYNOTE-013 pembrolizumab a primit aprobare in utilizarea in monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant, în condițiile eșecului tratamentului cu Brentuximab vedotin.

Pe baza studiului KEYNOTE-204 pembrolizumab a primit aprobare în *monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, "adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste", cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament".*

Brentuximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30 + recidivat sau refractor după TCSA, sau după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

Eficacitatea pembrolizumab în comparatie cu brentuximab vedotin (BV) a fost investigată KEYNOTE 204, un studiu randomizat, deschis, controlat activ, efectuat la 304 pacienți cu LHc recidivat sau refractar[1, 4].

Randomizarea a fost stratificată în funcție de TACS efectuat anterior și de statusul bolii după tratamentul de primă linie (primar refractar comparativ cu recidivă la mai puțin de 12 luni după finalizare, comparativ cu recidivă la 12 luni sau mai mult după finalizare).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament: Pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la interval de 3 săptămâni sau Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg GC administrat intravenos la interval de 3 săptămâni. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab 200 mg intravenos la interval de 3 săptămâni până la apariţia toxicităţii inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii, sau pentru un maxim de 35 cicluri. În rândul celor 304 pacienți din KEYNOTE-204, este o subpopulație formată din 112 pacienți care au prezentat eșec la transplant înainte de înrolare și 137 care au prezentat eșec în urma a 2 sau mai multe tratamente anterioare și nu au fost eligibili pentru TACS la momentul înrolării.

Caracteristicile inițiale ale acestor 249 pacienți au fost:

- vârsta mediană 34 ani (11% cu vârsta de 65 ani sau peste);
- 56% de sex masculin;
- 80% de rasă caucaziană și 7% asiatici
- 58% și 41% cu un status de performanță ECOG de 0 și respectiv 1

Aproximativ 30% au fost refractari la chimioterapia de primă linie, iar la ~45% s-a efectuat anterior TACS. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost SFP

Criteriul secundar de evaluare a eficacității a fost RRO, ambele evaluate prin BICR în conformitate cu criteriile Grupului de Lucru Internațional (International Working Group - IWG) revizuite în 2007.

Pe baza KEYNOTE-204, pembrolizumab este primul anti-PD1 cu un studiu de fază III care demonstrează o îmbunătățire semnificativă statistic și clinic a SFP în comparație cu brentuximab vedotin la pacienții cu LHc R/R.

• SFP mediană pentru pembrolizumab a fost de 13,2 luni (IC 95%: 10,9 luni, 19,4 luni) comparativ cu 8,3 luni (IC 95%: 5,7 luni, 8,8 luni) cu brentuximab vedotin

• La 24 de luni, rata SFP a fost de 35,4% (IÎ 95%: 26,2%, 44,6%) pentru brațul cu pembrolizumab comparativ cu 25,4% (IÎ 95%: 17,1%, 34,5%) pentru brațul brentuximab vedotin

Pe baza KEYNOTE-204, pembrolizumab demonstrează un răspuns antitumoral durabil în comparație cu brentuximab vedotin la pacienții cu LHc R/R.

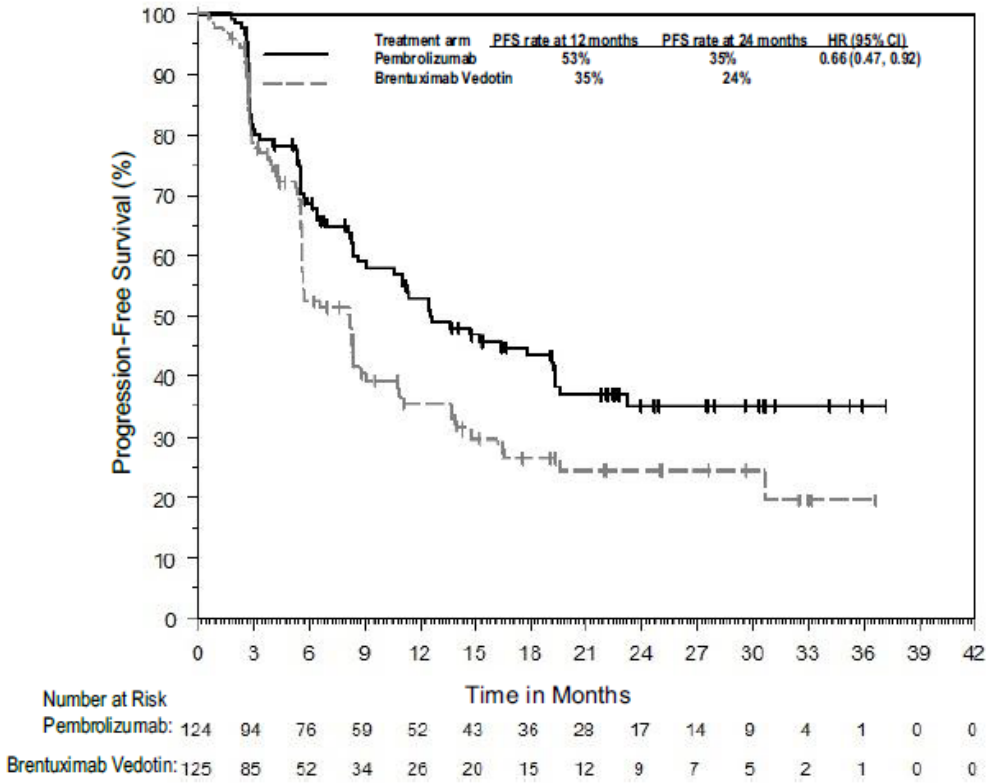
RRO a fost de 66% pentru pembrolizumab, comparativ cu 54% pentru tratamentul standard, cu o valoare p de 0,0225.

Rezultate de eficacitate la pacienții cu LHc care au prezentat eșec la transplant înainte de înrolare sau care au prezentat eșec în urma a 2 sau mai multe tratamente anterioare și nu au fost eligibili pentru TACS în KEYNOTE-204

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni n=125
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	68 (55%)	75 (60%)
Risc relativ* (IÎ 95%)	0,66 (0,47 - 0,92)	
Durata mediană exprimată în luni (IÎ 95%)	12,6 (8,7 - 19,4)	8,2 (5,6 - 8,8)
Rata răspunsului obiectiv		
RRO‡ % (IÎ 95%)	65% (56,3 - 73,6)	54% (45,3 - 63,3)
Răspuns complet	27%	22%
Răspuns parțial	39%	33%
Boală stabilă	12%	23%
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	20,5 (0,0+ - 33,2+)	11,2 (0,0+ - 33,9+)
Număr (%¶) de pacienți cu durata ≥ 6 luni	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Număr (%¶) de pacienți cu durata ≥ 12 luni	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional
‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, ca răspuns complet sau parțial
¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supravieţuirii fără progresia bolii în funcţie de braţul de tratament la pacienţii cu LHc care au prezentat eșec la transplant înainte de înrolare sau care au prezentat eșec în urma a 2 sau mai multe tratamente anterioare și nu au fost eligibili pentru TACS în KEYNOTE-204



Ghidurile NCCN 2021 recomandă pembrolizumab pentru orice pacient cu LHc care are recadere sau progreseaza dupa TACS+/- brentuximab vedotin[5].

3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Emicizumab, *indicat "ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament"* este compensat în **6** țări din UE: Austria, Belgia, Germania, Luxemburg, Olanda, Suedia și Marea Britanie.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum indicat "*ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament",* întrunește criteriile de adăugare în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*[6].

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Pembrolizumabum cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 1.9.

Bibliografie:

1. *European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP* Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220124154612/anx_154612_ro.pdf, accesat aprilie 2022;
2. *HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;*
3. *ORDIN emis de Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;*

4.European Medicines Agency, Assessment report Keytruda, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf, EMA/97222/2021, accesed apr. 2022

5. NCCN (2021), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hodgkin Lymphoma: Version 4.2021. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. Accessed apr. 2022.

6. *ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate,precum şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.*

Raport finalizat în data: 06.04.2022

Coordonator
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu