



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: *KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrării ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient), la adulți.*

Data depunerii dosarului

16.11.2021

Numărul dosarului

19635

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ



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 primei autorizări: 21 ianuarie 2021

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

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	25 mg/ml
Calea de administrare	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. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 02.05.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	12,997.05 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	12,997.05 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient), la adulți.	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	Durata medie a tratamentului nu este menționată în RCP.

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



2. PRECIZĂRI DETM

Compania care a depus dosarul medicamentului Keytruda în vederea rambursării terapiei pentru indicația „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient), la adulți.,, a solicitat utilizarea criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014, actualizat, respectiv a „Criteriilor de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,,.

În acest context precizăm care sunt alternativele terapeutice prezentate în rapoartele internaționale ca terapii de linia I pentru cancerul colorectal metastatic cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient), la adulți:

1. în raportul francez (HAS) datat 2 iunie 2021, document care poate fi accesat la următorul link „https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19147_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19147.pdf,, sunt listate următoarele terapii considerate comparator pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum de către experții francezi:

- A. 5-fluorouracil
- B. oxaliplatină
- C. irinotecan
- D. capecitabină
- E. bevacizumab
- F. cetuximab
- G. panitumumab

2. în raportul scoțian (SMC) datat 6 august 2021, document care poate fi accesat la următorul link: „<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6246/pembrolizumab-keytruda-final-august-2021-for-website.pdf>,, sunt listate următoarele terapii considerate comparator pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum de către experții scoțieni:

- A. 5-fluorouracil, leucovorin și oxaliplatin (FOLFOX)
- B. capecitabină și oxaliplatin (CAPOX)
- C. 5-fluorouracil, leucovorin și irinotecan (FOLFIRI)
- D. Cetuximab în asociere cu FOLFOX pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic cu gena RAS de tip sălbatic și EGFR
- E. Cetuximab în asociere cu FOLFIRI pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic cu gena RAS de tip sălbatic și EGFR
- F. Panitumumab în asociere cu FOLFOX pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic cu gena RAS de tip sălbatic și EGFR
- G. Panitumumab în asociere cu FOLFIRI pentru pacienții cu cancer colorectal metastatic cu gena RAS de tip sălbatic și EGFR.



3. în raportul german (G-ba) datat 16 septembrie 2021, care poate fi accesat la următorul link „https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5018/2021-09-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-653_BAnz.pdf„, sunt listate următoarele terapii considerate comparator pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum de către experții germani:

- A. FOLFOX (5-Fluorouracil + Acid folinic + Oxaliplatin)
- B. FOLFIRI (5-Fluorouracil + Acid folinic + Irinotecan)
- C. 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin (FOLFOX) și terapie anti-EGFR (cetuximab sau panitumumab) - numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic
- D. 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) și o terapie anti-EGFR (cetuximab sau panitumumab) - numai pentru pacienții cu RAS de tip sălbatic
- E. 5-fluorouracil + acid folinic + oxaliplatin (FOLFOX) și bevacizumab
- F. 5-fluorouracil + acid folinic + irinotecan (FOLFIRI) și bevacizumab.

În România, următoarele DCI listate în H.G. nr. 720/2008 actualizat, incluse în P3: Programul național de oncologie din Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc„, din cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%„, administrate în diferite asocieri terapeutice sunt disponibile ca tratamente de primă linie pacienților al căror diagnostic este de cancer colorectal metastatic cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient):

1. Bevacizumabum
2. Irinotecanum
3. Oxaliplatinum
4. Capecitabinum
5. Fluorouracilum
6. Calcii folinas
7. Cetuximabum
8. Panitumumabum.

Dintre DCI-urile enumerate, Bevacizumabum, Cetuximabum și Panitumumabum sunt prescrise de către medicii cu specialitatea oncologie în baza protocoalelor terapeutice elaborate de către Comisia de Oncologie de la Ministerul Sănătății și aprobate prin ordin al ministrului sănătății și al președintelui CNAS (Ordinul Ministerului Sănătății Nr. 564 din 4 mai 2021 și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 4 mai 2021 cu ultima actualizare din data de 26.04.2022). Acestea sunt redată selectiv în cele ce urmează:

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

A. Cancer colorectal

I. Indicații

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



II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de

VEGF

- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere

- intervenție chirurgicală majoră în ultima lună
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative în ultimele 6 luni (ex. infarct miocardic acut, angină pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața în ultimele 6 luni
- hemoragii importante/recurente în ultima lună - ulcer gastric/duodenal hemoragic
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- tromboză venoasă profundă necontrolată terapeutic și/sau embolism pulmonar care pune în pericol viața (gradul 4)
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- plăgi greu vindecabile sau fracturi neconsolidate

IV. Posologie

- 5 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia;
- Alternativ: 10 mg/kg administrat o dată la două săptămâni sau 15 mg/kg administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

a) definitivă

- prima progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia a doua
- a doua progresie a bolii când bevacizumab s-a inițiat în linia întâi
- perforație gastro-intestinală
- orice fistulă de grad 4
- sindrom nefrotic
- sarcina/alăptarea
- decesul pacientului
- afecțiuni cardio-vasculare clinic semnificative (ex. infarct miocardic acut, angina pectorală severă, grefă coronariană/by-pass coronarian, ICC grad NYHA III - IV, HTA necontrolată terapeutic)
- evenimente tromboembolice arteriale care pun în pericol viața
- hemoragii importante/recurente (grad 3/4)
- ulcer gastric/duodenal hemoragic



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

b) temporară

- cu minim o lună înainte/după o intervenție chirurgicală majoră
- evenimente trombo-embolice venoase maxim grad 3 CTCAE

NOTĂ: tratamentul poate fi continuat până la prima, respectiv a doua progresie a bolii, sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă administrarea citostaticelor la care s-a asociat a fost întreruptă.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

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

1. CANCER COLORECTAL

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

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

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

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

- vârsta > 18 ani

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

- ECOG PS 0 - 2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie

- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie



- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal
- Alternativ: 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare
- Pentru cancerul colorectal metastatic, indiferent de linia de tratament, atunci când cetuximab se asociază cu regimuri de chimioterapie pe bază de irinotecan, administrarea 5-FU poate fi înlocuită cu cea de capecitabină.

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medical

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

Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în cadrul tratamentului de primă linie în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în prima linie de tratament în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și oxaliplatin sau irinotecan.
 - în linia a doua de tratament în asociere cu FOLFIRI, la pacienții la care nu s-a administrat irinotecan în prima linie de tratament
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan
- vârsta > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2



III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- 6 mg/kg la 2 săptămâni

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3 - 6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcină/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar în mod repetat și/sau nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

Pentru medicamentele care nu au protocol terapeutic, prescrierea de către medicul cu specialitatea oncologie medicală în regim rambursat trebuie să respecte recomandările din RCP aprobat, conform Legii nr. 95/2006 actualizate respectiv „*pentru medicamentele care nu au protocol terapeutic, prescrierea se face cu respectarea indicațiilor, dozelor și contraindicațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului în limita competenței medicului prescriptor,*”

Prin urmare, prezentăm indicațiile aprobate în RCP aferente DCI listate în H.G. 720/2008 actualizat și enumerate mai sus, care nu au protocol terapeutic:

1. DCI Irinotecanum

- indicația conform RCP Irinotecan Accord 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este:
„*Irinotecan Accord în asociere cu capecitabină cu sau fără bevacizumab este indicat ca tratament de primă linie la pacienți cu carcinom colorectal metastazat,*”

2. DCI Oxaliplatinum

- indicația conform RCP Oxaliplatin Accord 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este:
„*Oxaliplatina în asociere cu 5-fluorouracil (5-FU) și acid folinic (AF) este indicată în:*
 - *tratamentul adjuvant al cancerului de colon în stadiul III (stadiul C în clasificarea Duke) după o rezecție completă a tumorii primare;*
 - *tratamentul cancerului colo-rectal metastazat,*”



3. DCI Capecitabinum

- indicația conform RCP Capecitabină Glenmark 500 mg comprimate filmate este:
„Capecitabină Glenmark este indicat pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastatic.”

4. DCI Fluorouracilum

- indicația conform RCP 5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este:
„5-Fluorouracil poate fi utilizat singur sau în asociere pentru tratamentul cancerului de sân și carcinomul colorectal.”

5. DCI Calcii folinas

- indicația conform RCP Folinat de calciu Kabi 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă este:
„Folinatul de calciu este indicat:

- pentru diminuarea toxicității și combaterea efectelor antagoniștilor acidului folic, precum metotrexat, în chimioterapie și supradozaj, la adulți, adolescenți și copii. În cadrul chimioterapiei, această procedură este cunoscută, în mod obișnuit, sub denumirea de „Terapie de salvare (de protecție) cu folinat de calciu”.

- în asociere cu 5-fluorouracil în chimioterapie.”

Având în vedere aspectele prezentate, apreciem că prin raportare atât la DCI listate în programul de oncologie din H.G. nr. 720/2008 actualizat cât și la sintagma *„DCI singura alternativă terapeutică”*, precizăm că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum nu poate fi evaluat prin aplicarea criteriilor prevăzute în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Referitor la medicamentul cu DCI Pembrolizumabum amintim că acesta este listat în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în P3: Programul național de oncologie din Secțiunea C2 *„DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”*, din cadrul Sublistei C *„DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”*. Fiind notat cu „Ω” și cu „**1”, medicamentul amintit este prescris în regim rambursat în baza contractelor cost-volum încheiate și numai pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, cu posibilitatea de administrare și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 148, cod (L01XC18), elaborat pentru DCI Pembrolizumabum cuprinde următoarele patologii:

- 1) cancerul pulmonar
- 2) melanom malign
- 3) carcinoame uroteliale
- 4) limfomul Hodgkin clasic
- 5) carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului.



3. PUNCTAJ

Întrucât orice evaluare rezultată prin utilizarea criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, DETM consideră că punctajul obținut în acest caz este zero.

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, 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, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum având indicația „*în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al cancerului colorectal metastatic cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H, microsatellite instability-high) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR, mismatch repair deficient), la adulți.*”, nu întrunește punctajul de includere 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.

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU