



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: PEMBROLIZUMABUM

#### INDICAȚIA:

În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de prima linie al NSCLC metastatic non-scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive.

Data depunerii dosarului	18.12.2018
Numărul dosarului	30574

**Recomandare:** Actualizarea protocolului în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic non scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive, *indiferent de statusul PD-L1*”



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PEMBROLIZUMABUM

1.2. DC: Keytruda

1.3 Cod ATC: L01XC18

1.4 Data eliberării APP: 17.07.2015

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp&Dohme BV

1.6. Tip DCI: nou, curativ care se adresează unor patologii cu impact major asupra sănătății

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție
Concentrația	50 mg
Calea de administrare	Intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon x 50 mg

1.8 Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul pentru Keytruda 50 mg

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>8328,56 lei</b>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	8328,56 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Keytruda

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic non-scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive <sup>1</sup> .	200 mg la 3 săptămâni	Până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

Testarea PD-L1 pentru pacienții cu NSCLC – se recomandă selectarea pacienților pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat

Vârștnici:

- în general, nu s-au raportat diferențe cu privire la siguranța sau eficacitatea medicamentului între pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) și pacienții mai tineri ( $< 65$  ani);
- nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți;

Insuficiență renală

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată;



- *tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.*

#### Insuficiență hepatică

- *nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară;*
- *tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.*

#### Melanom ocular

- *datele privind siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la pacienții cu melanom ocular sunt limitate;*
- *pacienții cu scorul statusului de performanță ECOG  $\geq 2$  au fost excluși din studiile clinice.*

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## 2. CARCINOMUL PULMONAR ÎN ROMÂNIA

Conform GLOBOCAN 2018<sup>3</sup>, în România se înregistrează anual peste 11000 de cazuri noi de cancer pulmonar, dintre acestea aproximativ 75% din cazuri sunt diagnosticate în stadiu inoperabil<sup>4</sup>. Conform statisticilor, 95% dintre pacienții cu diagnostic de cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) aflați în stadiul IIIB și, respectiv, 99% dintre cei aflați în stadiul IV decedază în termen de 5 ani de la diagnostic<sup>5</sup>.

Cancerul pulmonar non-microcelular este asociat cu o simptomatologie severă și cu un impact major asupra calității vieții. Până de curând, opțiunile de tratament în NSCLC avansat inoperabil sau metastatic în prima linie de tratament au fost limitate pentru majoritatea pacienților, la chimioterapie, cu rezultate de supraviețuire slabe, asociate cu toxicitate semnificativă, iar în mod inevitabil, progresia bolii are loc, în timpul sau după tratamentul cu aceste terapii sistemice.

Terapiile moleculare țintite au îmbunătățit supraviețuirea generală în anumite subgrupe de pacienți cu NSCLC în comparație cu tratamentul chimioterapic<sup>6</sup>. Însă doar un procent foarte mic de pacienți prezintă aceste mutații:

1. mutația EGFR, receptorul factorului de creștere epidermică, este prezentă la aproximativ 10-15% dintre pacienții cu NSCLC avansat,
2. translocările ALK, kinaza limfomului anaplastic, sunt prezente la aproximativ 3-5% din numărul total de pacienți cu NSCLC avansat<sup>6</sup>.

## 3. DATE DE EFICACITATE SI SIGURANTA

Carcinomul pulmonar, altul decât cel cu celule mici (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) reprezintă aproximativ 85%-90% din toate cazurile de cancer pulmonar<sup>2</sup>.

Povara cancerului pulmonar în țările UE (prima cauza de mortalitate la bărbații cu cancer), rezultatele obținute în studiile clinice cu medicamentul Keytruda comparativ cu opțiunile clasice de tratament, precum și siguranța administrării acestui medicament în tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar NSCLC, metastatic, au determinat includerea în ritm accelerat în sistemele de compensare ale statelor membre UE. Indicația monoterapie pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic la adulți ale caror tumori exprima PD-L1 cu un scor tumoral proportional (STP)  $\geq 50\%$ , fara mutatii tumorale EGFR sau ALK pozitive a fost compensată încă din 2017 în majoritatea statelor membre ale UE (la momentul ultimei evidențe disponibile, în peste 20 din cele 27 de state membre tratamentul este compensat). Autorizarea indicației terapeutice „în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic non-scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau



ALK pozitive” in luna septembrie a.c. a fost urmată de inițierea procedurilor de includere in compensare in majoritatea tarilor UE.

La baza aprobării administrării pembrolizumabum în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic non scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive au stat rezultatele din studiul clinic KEYNOTE-189, un studiu randomizat, deschis, dublu-orb, de fază 3, care a evaluat pembrolizumabum administrat în asociere cu pemetrexed și săruri de platină comparativ cu chimioterapia pe bază de platină și pemetrexed, administrate la pacienți cu NSCLC metastatic non-scuamos, netratați anterior, cu orice nivel de expresie PD-L1.

Criteriile cheie de eligibilitate au fost:

1. NSCLC metastatic non scuamos
2. niciun fel de tratament sistemic anterior pentru NSCLC metastatic și
3. lipsa aberațiilor genomice tumorale EGFR sau ALK.

Nu au fost eligibili:

1. pacienții cu boală autoimună care a necesitat tratament sistemic, în decurs de 2 ani de la acel tratament;
2. pacienții cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau
3. pacientii care au fost expuși la doze de radiații toracice de peste 30 Gy în cele 26 săptămâni anterioare.

Pacienții au fost randomizați, în raport 2:1, pentru a li se administra una dintre următoarele scheme de tratament:

1. Pembrolizumabum 200 mg împreună cu pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> sau carboplatină ASC 5 mg/ml și minut, conform alegerii investigatorului, administrate intravenos la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri, urmate de pembrolizumabum 200 mg și pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrate intravenos la interval de 3 săptămâni (n=410)
2. Placebo împreună cu pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> și cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> sau carboplatină ASC 5 mg/ml și minut, conform alegerii investigatorului, administrate intravenos la interval de 3 săptămâni timp de 4 cicluri, urmate de placebo și pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> administrate intravenos la interval de 3 săptămâni (n=206)

Tratamentul cu pembrolizumabum a continuat până la confirmarea progresiei bolii utilizând RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la săptămâna 6 și săptămâna 12, iar ulterior la interval de 9 săptămâni. Pacienților cărora li s-a administrat placebo împreună cu chimioterapie, care au prezentat progresia bolii evaluată independent, li s-a oferit posibilitatea administrării pembrolizumabum în monoterapie.

La momentul progresiei bolii, un număr total de 67 pacienți din brațul cu administrare de placebo împreună cu chimioterapie au trecut în celălalt braț de tratament pentru a li se administra pembrolizumabum în monoterapie și la 18 pacienți suplimentar s-a administrat un inhibitor al punctului de control ca tratament ulterior.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost **supraviețuirea generală (SG)** și **supraviețuirea fără progresia bolii (SFP)**, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1.



Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 10,5 luni (interval: 0,2 până la 20,4 luni).

Pembrolizumabum administrat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și pemetrexed **a redus riscul de deces cu 51%** (HR = 0,49, CI: 0,38 - 0,64) față de pacienții care au primit pemetrexed și chimioterapie pe bază de platină, iar mediana supraviețuirii generale nu a fost atinsă, fata de 11,3 luni în grupul cu chimioterapie.

Pembrolizumabum administrat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și pemetrexed **a redus riscul de progresie a bolii sau deces cu 48%** (HR = 0,52, CI: 0,43 - 0,64) față de pacienții care au primit pemetrexed și chimioterapie pe bază de platină, iar mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 8,8 luni, față de 4,9 luni în grupul de chimioterapie.

Rata de răspuns obiectiv a fost de 48% în grupul pembrolizumabum administrat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și pemetrexed față de 19% în grupul de chimioterapie.

În rândul celor 616 pacienți din KEYNOTE 189, caracteristicile inițiale au fost:

- vârsta mediană 64 ani (49% cu vârsta de 65 ani sau peste);
- 59% bărbați;
- 94% de rasă caucaziană și 3% asiatici;
- statusul de performanță ECOG 0 sau 1 la 43% și respectiv 56%;
- 31% cu status PD L1 negativ (STP < 1%) și
- 18% cu metastaze cerebrale tratate sau netratate la momentul inițial.

La momentul progresiei bolii, un număr total de 67 pacienți din brațul cu administrare de placebo împreună cu chimioterapie au trecut în celălalt braț de tratament pentru a li se administra pembrolizumabum în monoterapie și la 18 pacienți suplimentar s-a administrat un inhibitor al punctului de control ca tratament ulterior.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea generală (SG) și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1.

Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 10,5 luni (interval: 0,2 până la 20,4 luni).

Pembrolizumabum administrat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și pemetrexed a redus riscul de deces cu 51% (HR = 0,49, CI: 0,38 - 0,64) față de pacienții care au primit pemetrexed și chimioterapie pe bază de platină, iar mediana supraviețuirii generale nu a fost atinsă, fata de 11,3 luni în grupul cu chimioterapie.

Pembrolizumabum administrat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și pemetrexed a redus riscul de progresie a bolii sau deces cu 48% (HR = 0,52, CI: 0,43 - 0,64) față de pacienții care au primit pemetrexed și chimioterapie pe bază de platină, iar mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 8,8 luni, față de 4,9 luni în grupul de chimioterapie.

Rata de răspuns obiectiv a fost de 48% în grupul pembrolizumabum administrat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și pemetrexed față de 19% în grupul de chimioterapie.



**Tabel 1. Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-189**

<b>Criteriu final</b>	<b>Pembrolizumabum + Pemetrexed + Chimioterapie pe bază de săruri de platină n=410</b>	<b>Placebo + Pemetrexed + Chimioterapie pe bază de săruri de platină n=206</b>
<b>SG</b>		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	127 (31%)	108 (52%)
Risc relativ* (IÎ 95%)	<b>0,49</b> (0,38 - 0,64)	
Valoarea p <sup>†</sup>	< 0,00001	
Durata mediană exprimată în luni (IÎ 95%)	<b>Nu a fost atinsă</b> (NA - NA)	<b>11,3</b> (8,7 - 15,1)
<b>SFP</b>		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	244 (60%)	166 (81%)
Risc relativ* (IÎ 95%)	<b>0,52</b> (0,43 - 0,64)	
Valoarea p <sup>†</sup>	< 0,00001	
Durata mediană exprimată în luni (IÎ 95%)	<b>8,8 (7,6 - 9,2)</b>	<b>4,9 (4,7 - 5,5)</b>
<b>Rata răspunsului obiectiv</b>		
RRO <sup>‡</sup> % (IÎ 95%)	<b>48%</b> (43 - 53)	<b>19%</b> (14 - 25)
Răspuns complet %	0,5%	0,5%
Răspuns parțial %	47%	18%
Valoarea p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Durata răspunsului</b>		
Durata mediană exprimată în luni (interval)	11,2 (1,1+ - 18,0+)	7,8 (2,1+ - 16,4+)
% cu durata ≥ 6 luni <sup>¶</sup>	81%	63%
% cu durata ≥ 9 luni <sup>¶</sup>	60%	44%

\* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

† Pe baza testului log-rank stratificat

‡ Pe baza pacienților cu cel mai bun răspuns global, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

§ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen stratificată în funcție de statusul PD-L1, chimioterapia pe bază de săruri de platină și statusul de fumător

¶ Pe baza estimării Kaplan-Meier

NA = nu este disponibil

**Din punct de vedere al siguranței**, în studiul KEYNOTE 189, evenimentele adverse de orice cauză au apărut la 99.8% în grupul de terapie asociată cu pembrolizumabum și 99% în grupul de chimioterapie pe bază de pemetrexed și săruri de platină. Acestea au fost de grad 3 sau mai mare la 67.2%, respectiv la 65.8% dintre pacienți.



În cele două grupuri, cele mai frecvente evenimente adverse au fost: greață, vărsături și fatigabilitate. Evenimentele adverse care au fost raportate la mai mult de 10% dintre pacienți, care au fost mai frecvente în grupul de pembrolizumab asociat cu chimioterapie, au fost diareea și erupția cutanată.

Evenimentele adverse mediate imun au apărut la 22,7% în grupul de combinație pembrolizumab cu chimioterapie și la 11,9% în grupul tratat cu chimioterapie.

Adăugarea pembrolizumab chimioterapiei cu pemetrexed și săruri de platină nu pare să crească frecvența evenimentelor adverse, care sunt frecvent asociate cu regimurile de chimioterapie care implică pemetrexed și săruri de platină. În mod similar, incidența evenimentelor adverse mediate imun nu a fost mai mare la terapia asociată cu pembrolizumab, față de cea observată anterior cu monoterapia cu pembrolizumab, cu excepția nefritei și insuficienței renale acute, ambele fiind, de asemenea, asociate cu medicația pe bază de pemetrexed și platină, și au apărut cu o frecvență mai mare în acest studiu decât în studiile anterioare de monoterapie cu pembrolizumab. Astfel, combinația între medicamentele care inhibă PD-1, precum pembrolizumab, și chimioterapie poate avea un efect antitumoral sinergic<sup>7</sup>.

Dacă pentru pacienții cu PD-L1 $\geq$ 50%, pembrolizumab a devenit standard de tratament, înlocuind chimioterapia citotoxică, pacienții fără mutații EGFR sau rearanjamente ALK și cu o expresie PD-L1 <50% au nevoie de un tratament de primă linie care să permită supraviețuirea pe termen lung<sup>8</sup>.

## **I. Definiția afecțiunii**

Cancerul pulmonar definit de înmulțirea necontrolată a celulelor din mucoasa care tapetează arborele traheo-bronșic, este o formă de cancer destul de agresivă și rapid evolutivă. Aceste celulele numite celule neoplazice, se grupează formând tumori, care se pot dezvolta atât în interiorul bronhiilor, cât și în afara lor spre țesutul pulmonar, formând o tumoră pulmonară primară. De la acest nivel, celulele canceroase se pot desprinde, trec în sânge sau în circulația limfatică și se pot fixa și crește în alte zone ale corpului (de ex: în oase) unde generează o tumoră secundară sau metastază.

Cancerul pulmonar este o neoplazie care domină tabloul actual al malignităților în întreaga lume; este situat pe un tragic prim loc în statisticile de mortalitate, fiind o problemă majoră de sănătate ce antrenează costuri mari pentru tratamentul paliativ.

## **II. Stadializarea afecțiunii**

Trei sferturi din cancerul bronhopulmonar au originea în mucoasa care tapetează bronșiile mari, fiind accesibile bronhoscopiei. O pătrime din cazuri sunt localizate periferic, la nivelul ultimelor ramificații ale bronșiilor. Există mai multe tipuri de cancer pulmonar, dar, în general, se disting două categorii:

1. Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) în circa 25% din cazuri
2. Cancer pulmonar fără celule mici – non-microcelular (CPNMC) în circa 75% din cazuri

Există forme mai rare numite tumori carcinoide (carcinoidul tipic și atipic) sau forme mixte. Fiecare provine din diferite tipuri de celule anormale.

Cancerul pulmonar cu celule mici (CPCM) este de 3 tipuri:

- carcinoame cu celule mici
- carcinoame cu celule mixte, mici și mari
- carcinoame cu celule mici combinate .



Carcinoamele non-microcelulare (NSCLC) sunt:

- carcinomul epidermoid
- adenocarcinomul
- carcinomul nediferențiat cu celule mari
- carcinomul adenoscuamos

### III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.):

• carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic confirmat histopatologic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) > 50% confirmat, efectuat printr-o testare validată.

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

### Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență renală.

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumabum între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă.

- Insuficiență hepatică

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumabum între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

### IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza:

- 200 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumabum până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumabum din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumabum. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumabum pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

#### Modificarea dozelor:

- 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 pembrolizumabum trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.





- Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum dacă reacția adversă rămâne la gradul < 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la < 10 mg prednison sau echivalent.

- Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun

#### **V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (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, reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

#### **VI. Criterii de excludere din tratament**

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență renală severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alăptare
- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.
- 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 imunosupresor, pacienții cu infecții active.

#### **VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.

### **4. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT**

#### **4.1 Creare adresabilitate pacienti**

- ❖ pacienți cu NSCLC metastatic non-scuamos, fără mutații EGFR sau ALK pozitive, indiferent de statusul PD-L1.

#### **4.2 Nivel de compensare similar**

DCI pembrolizumabum, este inclusă în Lista cuprinzând DCI corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe baza de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și DCI-urile corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate în sublista C, secțiunea C2, la punctul P3 Programul Național de Oncologie.

#### **4.3 Dovada compensării în țările UE**

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este rambursat în 6 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Finlanda, Germania, Olanda nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100%.



Nr. Crt.	Tara	Dovada statut de compensare
		Site-uri ce cuprind informatii despre medicamentele compensate
1	Austria	OSTERREICHISCHER APOTHEKER- VERLAG <a href="http://www.hauptverband.at">http://www.hauptverband.at</a>
2	Belgia	<a href="http://www.bcfi.be">http://www.bcfi.be</a>
3	Bulgaria	<a href="http://www.ncpr.bg">www.ncpr.bg</a>
4	Finlanda	<a href="http://www.finlex.fi">www.finlex.fi</a>
5	Germania	<a href="http://www.lauer-ficher.de">www.lauer-ficher.de</a> .
6	Olanda	Nu este disponibil link

## 5. CONCLUZII

Conform O.M.S. 487/2017 care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014, O.M.S. 1200/2014 și O.M.S. 387/2015, medicamentul cu **DCI Pembrolizumabum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adaugare** automata in 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.

## 6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sanatatii si al Presedintelui Casei Nationale de Asigurari de Sanatate nr. 1301/500/2008 cu modificarile si completarile ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Pembrolizumabum** cu indicația: „În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic non scuamos, la adulți ale căror tumori nu prezintă mutații EGFR sau ALK pozitive”, astfel incat medicamentul sa se administreze pacientilor cu NSCLC metastatic non scuamos, fără mutații EGFR sau ALK pozitive, indiferent de statusul PD-L1.

## 7. BIBLIOGRAFIE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Keytruda versiunea actualizata.
2. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up mNslc Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw326



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

3. Globocan 2018: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-factsheets.pdf> , accesat Noi 2018
4. Ghid pentru managementul clinic al cancerului pulmonar, Partea I – DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE, 2015
5. Cancer Progress 2015. <http://www.cancerprogress.net/timeline/lung-cancer>
6. Takano T, Fukui T, Ohe Y, Tsuta K, Yamamoto S, Nokihara H, et al. EGFR mutations predict survival benefit from gefitinib in patients with advanced lung adenocarcinoma: a historical comparison of patients treated before and after gefitinib approval in Japan. J Clin Oncol 2008;26(34): 5589–95
7. H. Borghaei et al. 24-Month Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab As First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology.
8. NEJM KN 189 - Gandhi L et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-2092.

**Șef DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**