



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: Pembrolizumabum**

**INDICAȚIA: în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă**

**Data depunerii dosarului**

**09.09.2022**

**Număr dosar**

**13019**

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pembrolizumabum  
1.2. DCI: Keytruda, 25 mg/ml concentrat pentru soluție 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: cunoscut  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.12.2022 pentru Keytruda, 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	<b>12.590,69 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	<b>12.590,69 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (1)

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom, 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 durată de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Informații suplimentare din RCP Keytruda:

**Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta  $\geq 65$  ani *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.



**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 LHC.

### 1.10. Compensarea actuală

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, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI **Pembrolizumabum** este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 119. Medicamentul este adnotat cu "\*\*\*", ce reprezintă un tratament ce se efectuează în baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și semnul „Ω”, specific încheierii contractelor cost-volum(2).

Pentru medicamentul Keytruda® a fost încheiat între CNAS și DAPP un contract cost-volum pentru indicația *“în tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți”* începând cu anul 2018, iar în anul 2021 a fost adăugat segmentul de pacienți: *“în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă”*. DAPP și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum, prin care să fie adresată sustenabilitatea includerii în compensare a noului segment populațional.

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

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

#### **1. CANCERUL PULMONAR (...)**

#### **2. MELANOM MALIGN**

##### **I. Indicații:**

*Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:*

**Indicația 1-** *monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți.*

**Indicația 2 -** *monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă.*

*Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*



## **II. Criterii de includere:**

### **Pentru indicația 1:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală

- Status de performanță ECOG 0-2\* (\*vezi observația de mai jos)
- 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)\* (\*vezi observația de mai jos)

- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

Pentru indicația 2 - (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):

- Vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab

- Status de performanță ECOG 0-2

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).
- 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 (valabilă pentru ambele indicații):

- Confirmarea histologică a diagnosticului



- *Evaluare clinică și imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecțiunii și încadrarea într-una dintre indicații)*

- *Evaluare biologică - care va conține analizele recomandate de către medicul curant (în funcție de starea pacientului și de posibilele co-morbidități existente)*

*Doza și mod de administrare:*

*Doza recomandată este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni SAU în doză de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.*

*Pentru indicația 1, 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 apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral - "falsă progresie"). La pacienții stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt - 4 - 12 săptămâni, în funcție de posibilitățile tehnice locale și de evoluția clinică a pacientului).*

*Pentru indicația 2 (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat până la recurența bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.*

*Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.*

#### **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 administrată (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  $\leq 1$ , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la  $\leq 10$  mg prednison sau echivalent.*

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

#### **Grupe speciale de pacienți:**

##### **Insuficiență renală**



Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și cei cu funcție renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### **Insuficiență hepatică**

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

#### **V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 16 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Consult interdisciplinar - ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

#### **VI. 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 anti-tumoral 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 volumul 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.

• Tratamentul cu intenție de adjuvanță (indicația 2) se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).

- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

#### **3. CARCINOAME UROTELIALE (...)**

#### **4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC) (...)**

#### **5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI ȘI GÂTULUI (...)**





## 2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Merck Sharp & Dohme Romania SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adaugarea medicamentului Keytruda® (DCI: Pembrolizumabum) în Listă pentru tratamentul unui nou segment populațional și anume: *„în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă”* conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Medicamentul Keytruda a fost aprobat în Europa pentru mai multe indicații terapeutice, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente: melanom, carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului (HNSCC), limfom Hodking clasic (cHL), carcinom urotelial, cancere cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H) sau cu deficiență de reparare a nepotrivirii AND-ului (dMMR) (cancer colorectal, cancere non-colorectale), carcinom esofagian, cancer mamar triplu negativ (TNBC), cancer endometrial, cancer cervical(4). În România pentru toate indicațiile evaluate până în prezent sunt încheiate contracte cost-volum cu plătitorul.

În luna Iulie 2015 a fost aprobată prin decizia Comisiei Europene indicația terapeutică *“in monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți”*, aceasta indicație fiind inclusă în tratamentul pacienților români, în sistem compensat, prin includerea indicației într-un contract cost-volum, începând cu luna August 2018.

În luna Decembrie 2018 a fost aprobată de către Agenția Europeană a Medicamentului administrarea Keytruda *“în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă”*. Acest segment populațional a fost inclus în rambursare în luna Septembrie 2021.

În luna Iunie 2022 a fost aprobată de către EMA extinderea indicațiilor pentru a include tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom în stadiul IIB, stadiul IIC sau stadiul III, astfel: *“Keytruda este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă.”*

## 3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

### 3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Melanomul cutanat este cea mai gravă formă de cancer de piele, cu origine în melanocite, celule ale pielii care produc pigmentul brun numit melanină. Melanocitele se pot transforma în celule canceroase, maligne, care



formează melanomul. Melanocitele maligne se înmulțesc necontrolat, invadează țesuturile din jur și pot metastaza în alte organe, cauzând alterarea stării de sănătate și având un prognostic rezervat.

Melanomul este mai frecvent la bărbați decât la femei, la persoanele cu ten deschis, la cei care au fost expuși la lumina naturală sau artificială (cum ar fi paturile de bronzat) pe perioade lungi de timp. Rata de cazuri noi de melanom al pielii în SUA a fost de 21,5 la 100.000 de bărbați și femei pe an, pe baza cazurilor din 2015-2019, ajustate în funcție de vârstă. În ultimele decenii, incidența melanomului a crescut într-un ritm mai rapid decât cel al oricărei alte tumori solide(5).

La nivel global, s-a constatat că incidența cancerului de piele (melanom) a atins proporții epidemice. Se estimează faptul că numărul cazurilor cu melanom vor crește de la 287 723 în 2018 la 340.271 în 2025, o creștere de 18%. În România sunt diagnosticate aproximativ 1.107 cazuri noi pe an, cele mai multe cazuri noi fiind diagnosticate atunci când boala este localizată.

Până în 2040, cazurile vor ajunge la aproape jumătate de milion (466.914), o creștere de 62%. Decesele vor crește cu 20% de la 60.712 în 2018 la 72.886 în 2025 și vor ajunge la 105.904, o creștere cu 74%, în 2040. Incidența și ratele de mortalitate ale bolii diferă foarte mult pe glob, în funcție de accesul la diagnosticarea precoce și tratament. Odată ce melanomul s-a răspândit, acest tip de cancer devine extrem de agresiv, punând în pericol viața pacientului. Pentru mai mult de 40 de ani, au fost disponibile opțiuni limitate de tratament, studiile clinice desfășurate în acest timp fiind limitate și fără reușite (6).

Melanomul cutanat este potențial curabil atunci când este diagnosticat precoce (stadiul IA-IIA). Dintre toate tipurile de cancer de piele, melanomul are cel mai mare potențial de metastazare. Recurența melanomului este crescută la pacienții cu boală în stadiul III. Pacienții cu melanom stadiul III cu afectarea ganglionilor limfatici au cel mai mare risc de recurență și metastazare și cea mai mică rată de supraviețuire dintre toți pacienții cu melanom rezecabil.

Pacienții cu melanom în stadiul IIB/IIC și III au un risc ridicat de recidivă, inclusiv recurența cu metastaze la distanță, fapt ce se asociază cu o supraviețuire scăzută.

- Melanoamele rezecate în stadiul IIB/IIC și stadiul III sunt asociate cu rate ridicate de recurență.
- Recidiva melanomului a apărut la 32% dintre pacienții cu stadiul IIB și 46% dintre pacienții cu stadiul IIC.(7)
- La pacienții în stadiul III, recurența a apărut la 44% dintre pacienții cu stadiul IIIA și 45% din stadiul IIIB.(8)
- O mare proporție a recidivelor atât la pacienții în stadiul IIB, IIC și III sunt recidive cu metastaze la distanță.
  - 30% din stadiul IIB și 52% dintre pacienții cu IIC recidivează cu metastaze la distanță ca primă recidivă.(7)
  - 53% dintre pacienții din stadiul III recidivează cu metastaze la distanță ca primă recidivă.(8)
- Supraviețuirea la 5 ani pentru melanomul metastatic este de 24,8%.(5)





## OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL MELANOMULUI STADIUL II ȘI III

Cel mai adesea în melanom, tratamentul primar constă în intervenție chirurgicală. Chirurgia urmărește să elimine toate tumorile vizibile.

Cele mai multe cazuri noi de melanom sunt diagnosticate atunci când boala este localizată, iar din cazurile rămase, incidența melanomului regional este puțin mai mare decât incidența melanomului metastatic. Boala regională la diagnosticare reprezintă 5% până la 9% din cazurile de melanom, cu 4% până la 5% din cazurile noi având metastaze la distanță.

În ciuda riscului ridicat de recidivă sau deces în melanomul stadiul IIB/IIC, ghidurile clinice recomandă doar monitorizarea/„așteptă și vezi” ca opțiune adjuvantă pentru pacienții în stadiul IIB/IIC.(7, 9, 10)

*Terapia adjuvantă*, în melanom este administrată după tratamentul primar, cu scopul de a reduce riscul de recurență. Cel mai adesea în melanom, tratamentul primar constă în intervenție chirurgicală. Chirurgia urmărește să elimine toate tumorile vizibile. Este posibil ca un număr mic de celule canceroase să fie nedetectabile și, prin urmare, să nu fie îndepărtate prin intervenție chirurgicală. Terapia adjuvantă urmărește să asiste tratamentul primar prin eliminarea oricăror celule microscopice care ar fi putut scăpa de îndepărtarea chirurgicală.

Terapia sistemică adjuvantă este indicată la pacienții cu risc crescut de recurență a bolii (stadiul IIB și mai mare), pe baza dimensiunii tumorale primare, ulcerăției, ratei mitotice și a invaziei ganglionilor limfatici.

Interferonul (IFN), singura opțiune disponibilă ani de zile în tratamentul adjuvant, a adus beneficii în ceea ce privește supraviețuirea fără recurență și supraviețuirea generală, însă acestea pot fi considerate minore, în plus tratamentul se asociază cu oboseală și risc de tulburări neuropsihiatrice, care pot pune viața în pericol. Astfel, doar o mică parte din pacienții cu melanom stadiul III primesc terapie sistemică adjuvantă cu IFN.

Nu există opțiuni de tratament sistemic disponibile pentru melanomul adjuvant în stadiul II și nici un tratament sistemic recomandat în Ghidurile clinice NCCN/ESMO în acest context(11, 12).

Pembrolizumab ca monoterapie adjuvantă pentru pacienții cu melanom în stadiul IIB și IIC rezecat cu risc ridicat îmbunătățește RFS, favorizând tratamentul cu pembrolizumab în subgrupurile cheie.(13, 14)

**Studiul KEYNOTE-716**, de fază 3, a evaluat la pacienți cu melanom doza de pembrolizumab la adulți (cu vârsta  $\geq 18$  ani) de 200 mg IV la fiecare 3 săptămâni și doza la copii (cu vârsta  $\geq 12$  până la  $< 18$  ani) de 2 mg/kg IV în sus. la un maxim de 200 mg la fiecare 3 săptămâni, comparativ cu placebo, la pacientul cu melanom rezecat în stadiul IIB și IIC cu risc ridicat (n=976).

- La o urmărire mediană de 14,4 luni (limită de date: 4 decembrie 2020) pentru prima analiză intermediară (IA1), pembrolizumab a prelungit semnificativ RFS în comparație cu placebo (HR 0,65, 95% CI 0,46-0,92; P = 0,00658); NR median pentru ambele). RFS a fost analizat în subgrupuri cheie, indicând faptul că toate subgrupurile cheie au beneficiat de tratamentul cu pembrolizumab (14).

- Cu aproximativ 6 luni de urmărire suplimentară (limită de date: 21 iunie 2021):



- Pembrolizumab a continuat să prelungească semnificativ RFS în comparație cu placebo (HR 0,61, 95% CI 0,45-0,82). HR pentru RFS cu urmărire suplimentară a fost în concordanță cu rezultatele IA1. În plus, RFS a continuat să favorizeze pembrolizumab în toate subgrupurile cheie analizate.(13)

- Într-o analiză de sensibilitate prespecificată a RFS, inclusiv noi melanoame primare (limită de date: 21 iunie 2021), pembrolizumab a prelungit semnificativ RFS în comparație cu placebo (HR 0,60, 95% CI 0,45-0,79).(13)

Pembrolizumab a avut un profil de siguranță gestionabil, cu puține TRAE noi și AE mediate imun raportate de la prima limită a datelor.(13)

Pentru pacienții cu diagnostic de melanom stadiul II, sunt necesare noi opțiuni în tratamentul adjuvant pentru a evita toxicitățile severe, reducând în același timp riscul de recurență și prelungirea timpului până la recurență.

KEYTRUDA este indicat *”în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de (14) ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă.”*

În ceea ce privește indicația pediatrică, datele privind eficacitatea pembrolizumab la adolescenții cu vârsta >12 ani sunt limitate la 5 din totalul de 8 cazuri pediatrice de melanom avansat recrutat în studiul KEYNOTE-051, și doar 1 pacient în fiecare braț în studiu KEYNOTE-716. Datorită dimensiunii mici a eșantionului, rezultatele sunt la acest moment neconcludente, studiul KEYNOTE 051 este în continuare un studiu deschis pentru înrolarea pacienților cu melanom.

Profilul de siguranță la acești copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulții tratați cu pembrolizumab. Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la cel puțin 20% dintre pacienții pediatrici) au fost febră (33%), vărsături (30%), cefalee (26%), dureri abdominale (22%), 15 anemie (21%), tuse. (21%) și constipație (20%). Majoritatea reacțiilor adverse raportate pentru monoterapie au fost de gradul 1 sau 2. Nu au fost identificate noi reacții adverse mediate imun asociate cu Pembrolizumab la această categorie de pacienți.

Ca parte a procedurii EMEA/H/C/3820/II/090 pentru pembrolizumab pentru cHL, care a obținut extinderea indicației la adulți la o linie anterioară de terapie și a dus la o aprobare pentru pacienții pediatrici cu vârsta de 3 ani și peste, s-a demonstrat că există o relație similară expunere-răspuns pentru pembrolizumab între indicații. Este de așteptat ca aceste date obținute în cHL să fie relevante și pentru melanom.

Doza pediatrică de pembrolizumab este bine stabilită și este aprobată în UE pentru tratamentul pacienților pediatrici cu vârsta de cel puțin 3 ani cu cHL recidivat sau refractar.

Din punct de vedere farmacocinetic concentrațiile de pembrolizumab cu o doză de 2mg/kg la fiecare 3 săptămâni la copii sunt comparabile cu ale adulților la aceeași doză.

Doza recomandată de KEYTRUDA ca monoterapie la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste cu cHL sau pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom este de 2 mg/kg greutate corporală (până la un maxim 200 mg), la fiecare 3 săptămâni, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute. (1)

NCCN a inclus ca opțiune terapeutică pembrolizumab pentru stadiul IIB și IIC pe lângă stadiul III. Pembrolizumab în stadiul adjuvant este activ în reducerea evenimentelor de recădere și este recomandat ca regim preferențial.<sup>13</sup>

**EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA CLINICĂ A MEDICAMENTULUI KEYTRUDA®**

În indicația “în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă”

**KEYNOTE-716** a fost un studiu randomizat, în două părți, dublu-orb, placebo controlat, multicentric de fază III al unei terapii anti-PD-1 (pembrolizumab) versus placebo pentru pacienți adulți (≥18 ani) și copii (cu vârste cuprinse între 12 ani și <18 ani) cu melanom în stadiul II, cu risc ridicat, rezecat chirurgical.<sup>(16, 17)</sup>

Un număr total de 976 de pacienți au fost repartizați aleatoriu, 487 la tratament cu pembrolizumab și 489 la placebo.

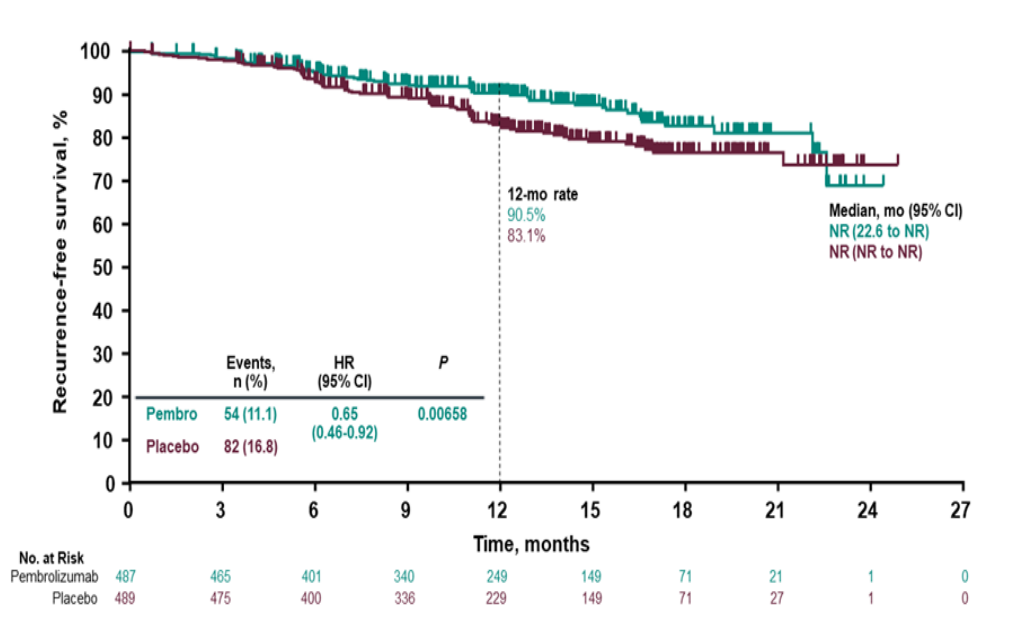
Pacienții eligibili au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 1:1 pentru a primi terapie adjuvantă fie cu doza de pembrolizumab pentru adulți (cu vârsta ≥18 ani) de 200 mg IV la fiecare 3 săptămâni, fie la copii (cu vârsta ≥12 până la <18 ani) doză de 2 mg/kg IV până la maximum 200 mg la fiecare 3 săptămâni sau ser fiziologic placebo IV la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul a continuat până la 17 cicluri (fiecare ciclu = 21 de zile)

Participanții au primit până la 17 cicluri (până la ~1 an) de pembrolizumab pentru recidiva locală/la distanță după rezecția bolii sau până la 35 de cicluri (până la ~2 ani) de pembrolizumab pentru recidiva nerezecabilă a bolii.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără recidivă (RFS), iar obiectivele secundare au inclus DMFS, OS și siguranță. HRQOL a fost un obiectiv explorator.

Supraviețuirea fără recidivă la toți pacienții (populația cu intenție de a trata)

La o urmărire mediană de 14,4 luni, pembrolizumab a prelungit semnificativ RFS în comparație cu placebo (HR 0,65, IC 95% 0,46-0,92; P = 0,00658; NR mediană pentru ambele). Rata RFS la 12 luni a fost de 90,5% față de 83,1% pentru pembrolizumab față de placebo (13)





Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără recidivă (RFS), iar obiectivele secundare au inclus DMFS, OS și siguranță. HRQOL a fost un obiectiv explorator.

Recidiva a apărut la 54 (11,1%), în comparație cu 82 (16,8%) pacienți tratați cu pembrolizumab și, respectiv, placebo, cu pembrolizumab aproape înjumătățind apariția evenimentelor de recurență la distanță ca prim eveniment de recurență comparativ cu placebo (4,7% față de 7,8%).(15)

Profilul de siguranță al pembrolizumab a fost în concordanță cu cel definit anterior. El, indiferent de cauză, de grad  $\geq 3$  au apărut la 125 (25,9%), în comparație cu 83 (17,1%) pacienți din grupul pembrolizumab și, respectiv, placebo. EA de grad  $\geq 3$  legate de medicamente au apărut la 78 (16,1%) dintre pacienții cu pembrolizumab și la 21 (4,3%) pacienți cu placebo; 74 (15,3%), în comparație cu 12 (2,5%) au întrerupt din cauza unui EA asociat medicamentului. Nu s-au înregistrat decese din cauza EA indiferent de cauză sau EA legate de medicamente cu pembrolizumab; Cu placebo au avut loc patru decese cauzate de EI indiferent de cauză. EA mediate imun au apărut la 36,2% în brațul cu pembrolizumab și 8,4% la placebo, cel mai frecvent hipotiroidism (15,7% vs 3,5%) și hipertiroidism (10,4% vs 0,6%). Majoritatea au fost de gradul 1-2 ca severitate.(15)

### 3.2. DOVADA COMPENSĂRII ÎN ȚARILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum, indicat „în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă” este compensat în **4 țări** din UE: Austria, Belgia, Germania și Luxemburg.

## 4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum indicat „în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom stadiul IIB, IIC sau III și la care s-a efectuat rezecție completă”, 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*.(18).

## 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Pembrolizumabum cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 3.



### **Bibliografie:**

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157252/anx\\_157252\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157252/anx_157252_ro.pdf), accesat ian. 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, 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 Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Keytruda EPAR Medicine overview; last update 29.06.2022, disponibil la [extension://elhekieabhbkmcefcobojddigicaadp/https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
5. NCI, SEER cancer stat facts: melanoma of the skin. 2021, National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Results Program.
6. Global Coalition and Euro Melanoma, MELANOMA SKIN CANCER REPOR. 2020.
7. Lee, A.Y., et al., Patterns and Timing of Initial Relapse in Pathologic Stage II Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24(4): p. 939-946.
8. Mohr, P., et al., Adjuvant therapy versus watch-and-wait post-surgery for stage III melanoma: a multicountry retrospective chart review. *Melanoma management*, 2019. 6(4): p. MMT33-MMT33.
9. Samlowski, W., et al., Real-world clinical outcomes in US Oncology Network (USON) patients with stage IIB and IIC cutaneous melanoma. Presented at the 18th International Congress of the Society for Melanoma Research (SMR); October 28-31, 2021, 2021.
10. Jang, S., et al., Real-World Recurrence Rates and Economic Burden in Patients with Resected Early-Stage Melanoma. *Dermatology and therapy*, 2020. 10(5): p. 985-999.
11. ESMO, Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019
12. CCN, National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma: Cutaneous. Version 2.2021. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Melanoma: Cutaneous V2.2021. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed [October 13, 2021]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to [NCCN.org](https://www.nccn.org). "NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.
13. Luke, J.J., et al., Pembrolizumab Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage II Melanoma: Updated Results From KEYNOTE-716. Presented at 18th International Congress of the Society for Melanoma Research (October 18-31st, 2021). Virtual., 2021.
14. Luke, J.J., et al., Pembrolizumab Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage II Melanoma: Efficacy and Safety Results from KEYNOTE-716 Double-blind Phase 3 Trial. Presented at ESMO Annual Meeting; September 16-21, 2021; Paris, France, 2021.
15. NCCN Guidelines, accessible la <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492>



16. Robert, C., et al., Long-term outcomes in patients with ipilimumab-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab treatment, in American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. 2017: Chicago, IL.

17. Petrella, T.M., et al., Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Eur J Cancer*, 2017. 86: p. 115-124;

18. ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, 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: 23.02.2023

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

