



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă

Data depunerii dosarului

15.10.2020

Numărul dosarului

16374

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





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pembrolizumabum

1.2. DC: Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC18

1.4. Data eliberării APP: 12 decembrie 2018

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 [1]

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

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 18.03.2021 [1]

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	13451,42 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	13451,42 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă [2]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă.	Doza recomandată de KEYTRUDA este de 200 mg, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.	Durata medie a tratamentului nu este menționată. Pentru tratamentul adjuvant al melanomului, KEYTRUDA trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.

Alte informații din RCP KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: În general, nu s-au raportat diferențe cu privire la siguranța sau eficacitatea medicamentului administrat în monoterapie între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (< 65 ani). Nu este necesară ajustarea dozei la această grupă de pacienți. Datele provenite de la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani sunt prea limitate pentru a formula concluzii privind categoria de pacienți cu LHC. Datele privind eficacitatea și siguranța provenite de la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani sunt limitate.

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.

Scor al statusului de performanță conform Grupului Estic de Cooperare Oncologică (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2 : Pacienții cu scorul statusului de performanță ECOG ≥ 2 au fost excluși din studiile clinice pentru melanom, NSCLC, LHC și HNSCC.

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.

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 09.12.2020, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este inclus în P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este poziționat la nr. 119 cu adnotarea specifică atât contractelor cost-volum cât și tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.[3]

În O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat cu ultima completare din data de 12.02.2021, protocolul aferent DCI Pembrolizumabum cu indicația melanoma malign este următorul [4]:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 248 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM)*

**) Introdus prin O. nr. 873/1.118/2018 de la data de 11 iulie 2018*

B. Melanom malign

I. Indicație

Monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți.

Această indicație 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:

- 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 pentru care s-a administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență renală severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc).
- 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; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. *) (*) vezi observația de mai jos)

Observație: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare/agravare a co- morbidităților, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat și apreciat individual de către medicul curant.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza:

Pembrolizumab în monoterapie - 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

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

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 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 inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, 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 trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- Administrarea pembrolizumab 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

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. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

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

V. Monitorizarea tratamentului

- 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 (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor 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. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab.

Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie.

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.



În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

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

Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

Pneumonită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin evaluare radiologică și trebuie exclusă prezența altor cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de gradul ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

Hepatită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției hepatice (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a simptomelor de hepatită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 0,5 - 1 mg/kg și zi (pentru evenimente de gradul 2) și 1 - 2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitiv administrarea pembrolizumab.

Nefrită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1 - 2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de gradul de severitate al valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau 4.

Endocrinopatii mediate imun

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții asociate administrării în perfuzie:

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Alte reacții adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

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

Administrarea pembrolizumab 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.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- *Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.*

- *Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.*

- *Decizia medicului sau a pacientului*

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală,,.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea tehnică de către aplicant este reprezentat de pacienți adulți cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție complete.

Amintim că medicamentul 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 și PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. Pembrolizumabul 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.

Eficacitatea pembrolizumabului a fost evaluată în studiul clinic cu protocol KEYNOTE-054, desfășurat la nivel multicentric, în regim randomizat, dublu-orb, placebo-controlat și efectuat la pacienți cu melanom în stadiul IIIA (metastază la nivelul ganglionilor limfatici > 1 mm), IIIB sau IIIC rezecat complet.

Un număr total de 1019 pacienți adulți au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg la interval de trei săptămâni (n=514) sau placebo (n=505), pentru o perioadă de până la un an, până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Randomizarea a fost stratificată conform Comitetului American Comun pentru Cancer (AJCC - American Joint Committee on Cancer) ediția a 7-a (IIIA, comparativ cu IIIB, comparativ cu IIIC 1-3 ganglioni limfatici pozitivi, comparativ cu IIIC ≥ 4 ganglioni limfatici pozitivi) și în funcție de regiunea geografică (America de Nord, țările europene, Australia și alte țări desemnate).

Pacienții care au participat la studiu au fost supuși unei disecții a ganglionilor limfatici și radioterapiei, în cazul în care aceasta a fost indicată, în decurs de 13 săptămâni înainte de inițierea tratamentului.

Pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau care au fost diagnosticați cu melanom la nivelul mucoasei sau cu melanom ocular nu au fost eligibili.

Pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament pentru melanom, altul decât intervenția chirurgicală sau interferonul pentru melanoamele primare groase, fără evidența extinderii la nivelul ganglionilor limfatici, nu au fost eligibili.

Pacienților li s-au efectuat teste imagistice la interval de 12 săptămâni după prima doză de pembrolizumab în primii doi ani, apoi la interval de 6 luni din anul 3 până la anul 5 și apoi anual.

În rândul celor 1019 pacienți, caracteristicile inițiale au fost:

- vârsta mediană a fost de 54 ani (25% cu vârsta de 65 ani sau peste);
- 62% dintre pacienți au fost bărbați;
- statusul de performanță ECOG de 0 (94%) și 1 (6%).

Un procent de:

- 16% dintre pacienți au avut stadiul IIIA;
- 46% dintre pacienți au avut stadiul IIIB;
- 18% dintre pacienți au avut stadiul IIIC (1-3 ganglioni limfatici pozitivi);
- 20% dintre pacienți au avut stadiul IIIC (≥ 4 ganglioni limfatici pozitivi);
- 50% dintre pacienți au prezentat mutație BRAF V600 pozitivă;
- 44% dintre pacienți au prezentat BRAF tipul sălbatic.

Expresia PD-L1 a fost testată retrospectiv prin teste imunohistochimice cu anticorpul 22C3 anti-PD-L1; 84% dintre pacienți au avut melanom cu status PD-L1 pozitiv (expresia PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale și celulele imune asociate tumorii în raport cu toate celulele tumorale viabile).

Același sistem de punctare a fost utilizat pentru melanomul metastatic (scorul MEL).

Criteriile principale de evaluare a eficacității pembrolizumabului au fost:

- supraviețuirea fără recurență (SFR) evaluată de către investigator în întreaga populație și în populația cu tumori având status PD-L1 pozitiv, SFR fiind definită ca intervalul de timp dintre data randomizării și data

primei recurențe (locală, regională sau metastază la distanță), sau decesul, în funcție de care dintre acestea survine mai întâi.

La analiza intermediară pre-specificată, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru pacienții randomizați pe brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo.

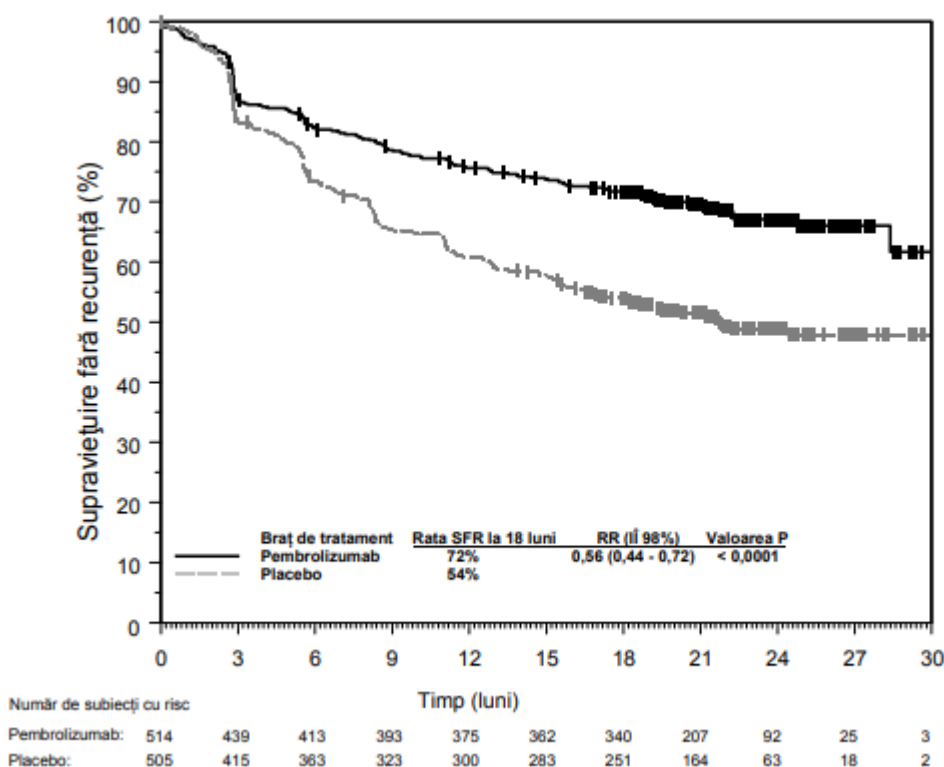
Rezultatele de eficacitate pe baza unei perioade suplimentare de șapte luni de monitorizare sunt prezentate în Tabelul 1 și Figura 1.

Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-054

Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=514	Placebo n=505
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	158 (31%)	246 (49%)
Durata mediană exprimată în luni (Îl 95%)	NR	21,7 (17,1 - NR)
Risc relativ* (Îl 98%)	0,56 (0,44 - 0,72)	
Valoarea p (log-rank stratificat)	< 0,0001	
SFR la 6 luni		
Rata SFR	82%	73%
SFR la 12 luni		
Rata SFR	76%	61%
SFR la 18 luni		
Rata SFR	72%	54%

* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional; NR = Nu a fost atinsă

Figura 1: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără recurență în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-054 (populația cu intenție de tratament)



KEYNOTE-054 a inclus pacienți conform stadializării AJCC ediția a 7-a și după ce au fost raportate rezultatele studiului privind SFR, a fost efectuată o analiză de subgrup a SFR conform stadializării AJCC ediția a 8-a.

O îmbunătățire semnificativă statistic a SFR pentru pacienții randomizați pe brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo a fost demonstrată în populația generală în rândul celor cu melanom stadiu III rezecat, conform stadializării AJCC ediția a 7-a.

Melanomul stadiu IIIA conform stadializării AJCC ediția a 8-a definește o categorie de pacienți cu un prognostic mai bun comparativ cu stadiu IIIA conform stadializării AJCC ediția a 7-a.

Conform stadializării AJCC ediția a 8-a, un număr total de 82 subiecți au fost clasificați ca având stadiu IIIA; 42 pe brațul de tratament cu pembrolizumab și 40 pe brațul placebo; cu un număr total de 13 evenimente SFR; 6 pe brațul de tratament cu pembrolizumab și 7 pe brațul placebo.

La momentul acestei analize a SFR existau date limitate privind subiecții cu stadiu IIIA, conform stadializării AJCC ediția a 8-a.

În timp ce analiza efectuată la pacienții cu tumori având status PD-L1 pozitiv a fost un criteriu final co-principal, analize de subgrup predefinite au fost efectuate la pacienții ale căror tumori au avut status PD-L1 negativ, mutație BRAF pozitivă sau negativă.

Tabelul 2 prezintă rezultatele de eficacitate a pembrolizumabului în funcție de expresia PD-L1 și statusul mutațional BRAF.

Tabelul 2: Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 și statusul mutațional BRAF în studiul KEYNOTE-054

Criteriu final	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni	Placebo	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni	Placebo
	Status PD-L1 pozitiv		Status PD-L1 negativ	
	n=428	n=425	n=59	n=57
Risc relativ* SFR (ÎI 95%)	0,54 (0,42 - 0,69)	---	0,47 (0,26 - 0,85)	---
Rata SFR la 6 luni	84%	75%	81%	64%
	Mutație BRAF pozitivă		Mutație BRAF negativă	
	n=245	n=262	n=233	n=214
Risc relativ* SFR (ÎI 95%)	0,49 (0,36 - 0,67)	---	0,64 (0,47 - 0,87)	---
Rata SFR la 6 luni	83%	73%	80%	72%



2.2. Dovada compensării în statele membre ale UE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă, este rambursat în **10** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Olanda, Slovenia și Suedia.

3. 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 ca **monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, 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.* [5]

4. 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 2.

Bibliografie:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 18.03.2021
2. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
3. 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. 1.045/04.12.2020 Publicată în M.Of. Nr. 1.199/09.12.2020
4. ORDIN*) emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 140/127/2021 Publicat în M.Of. Nr. 146 bis/12.02.2021
5. 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 comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de



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

care beneficiază asigurării, 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: 05.04.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

