



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: PEMBROLIZUMABUM

#### INDICAȚII:

- 1. este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP)  $\geq 50\%$ , fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.*
- 2. este indicat în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.*
- 3. este indicat în asociere cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic scuamos, la adulți.*
- 4. este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.*
- 5. este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV.*
- 6. este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți.*
- 7. este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP  $\geq 1\%$  și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării Keytruda.*

**Recomandare: Includerea unei noi concentrații**



## 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: 17.07.2015

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda reprezentat prin Merck Sharp & Dohme România SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	25 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din sticla transparenta x 4ml concentrat (100 mg pembrolizumab)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165/2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13.451,42 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	13.451,42 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP-ului Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:

### Indicația 1:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq$ 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.



**Indicația 2:**

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.	Doza recomandată de KEYTRUDA ca parte a tratamentului administrat în asociere este de 200 mg la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

**Indicația 3:**

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic scuamos, la adulți.	Doza recomandată de KEYTRUDA ca parte a tratamentului administrat în asociere este de 200 mg la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

**Indicația 4:**

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină.	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile

**Indicația 5:**

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.



(BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV. săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.

**Indicația 6:**

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

**Indicația 7:**

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP $\geq 1\%$ și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării KEYTRUDA.	Doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute.	Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

1.10. Compensare 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, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 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 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 120.

Condițiile de rambursare a medicamentului pembrolizumab ca terapie pentru cele 6 indicații, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

## **„ A. Cancerul pulmonar**

### **I. Indicații**

- în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP)  $\geq 50\%$ , fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

- în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

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

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

- În asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non epidermoid metastatic, în absența mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul tumoral proporțional (STP) al PD-L1.

o Cu toate acestea, pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1  $\geq 50\%$ , sunt eligibili în egală măsură la Pembrolizumab în monoterapie sau la Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia, ținând



cont de absența datelor de comparație directă între cele două strategii, și de rezultatul unei comparații indirecte pe baza datelor individuale care nu a arătat diferența semnificativă între cele două strategii în termeni ai eficacității.

o Alegerea tratamentului pentru acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de tolerabilitate mai favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea Pembrolizumab cu chimioterapia

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

### III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență renală severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptare
- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
- 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*

### **IV. 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 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  $\leq 1$  și 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 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 administrarea 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 - 12 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.

• 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

Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate. 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  $\leq 1$ , 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  $\leq 1$  și 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 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  $\geq 2$  (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  $\geq 2$  (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  $\geq 3$ ) 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  $\geq 2$  (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  $\geq 3$  administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad  $\leq 1$ . 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 (vezi pct. 4.2 și 4.8). 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  $\leq 1$  și 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 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.

#### ***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 (imagistica 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 durată 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 durată de 30 minute, la interval de 3 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 de inițierea 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  $\leq 1$  și 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 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  $\leq 1$ , 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  $\leq 1$  și 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 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  $\geq 2$  (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  $\geq 2$  (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  $\geq 3$ ) 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  $\geq 2$  (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  $\geq 3$  administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad  $\leq 1$ . 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  $\leq 1$  și 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 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/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, **adăugarea** este definită ca *inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

**2.1. Creare adresabilitate pacienți:** pacienți pentru care este necesară continuarea tratamentului cu pembrolizumab prin înlocuirea formei farmaceutice și concentrației aprobate inițial pentru compensare, respectiv pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă de concentrație 50 mg cu forma farmaceutică: concentrat pentru soluție perfuzabilă aferentă concentrației de 25 mg/ml (100mg/4ml).

**2.2. Nivel de compensare similar:** În prezent, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este compensat în regim 100%, având forma farmaceutică pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și concentrația 50 mg. Amintim că medicamentul Pembrolizumabum respectă condițiile încheierii unor contracte cost-volum între DAPP, MS și CNAS. Același nivel de compensare precum și condițiile aferente contractelor cost-volum vor fi respectate și în cazul rambursării noii forme farmaceutice și noii concentrații aferente DCI Pembrolizumabum. Înlocuirea formei farmaceutice și concentrației rambursate inițial este rezultatul solicitării Direcției Evaluare Tehnologie Medicale de către compania Merck Sharp & Dohme România SRL, de actualizare a protocolului terapeutic aferent DCI Pembrolizumabum prin includerea medicamentului Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, ca urmare a întreruperii permanente a comercializării în România a medicamentului Keytruda 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

**2.3. Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene:** Medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DCI Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat în **23** de state membre ale Uniunii Europene, conform informațiilor furnizate de către aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cipru, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Marea Britanie, Ucraina și Ungaria.



#### 2.4. Analiza de impact financiar:

##### ★ Costurile terapiei anuale cu Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP, doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute. Doza recomandată de KEYTRUDA ca parte a tratamentului administrat în asociere este de 200 mg la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, costul anual al terapiei este 457.348,28 lei.

Pentru doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, costul anual al terapiei este 457.348,28 lei.

Pentru doza recomandată de KEYTRUDA ca parte a tratamentului asociat, respectiv 200 mg la interval de 3 săptămâni, costul anual al terapiei este 457.348,28 lei.

##### ★ Costurile terapiei anuale cu Keytruda 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pentru doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, costul anual al terapiei este 566.342,08 lei (conform OMS nr. 1165/2020, prețul cu amănuntul maximal cu TVA este 8.328,56 lei).

Pentru doza recomandată de KEYTRUDA în monoterapie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, costul anual al terapiei este 566.342,08 lei.

Pentru doza recomandată de KEYTRUDA ca parte a tratamentului asociat, respectiv 200 mg la interval de 3 săptămâni, costul anual al terapiei este 566.342,08 lei.

### 3. Concluzie:

Medicamentul cu DCI Pembrolizumab de concentrație 25 mg/ml indicat în:

- în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP)  $\geq$  50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive;
- în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive;



- în asocieri cu carboplatină și fie paclitaxel, fie nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, metastatic scuamos, la adulți;
- în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conține săruri de platină;
- în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, la care transplantul autolog de celule stem (TACS) și tratamentul cu brentuximab vedotin (BV) au eșuat sau care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului cu BV;
- în monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienți adulți;
- în monoterapie pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un STP  $\geq 1\%$  și cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de chimioterapie. Pacienților cu mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive trebuie, de asemenea, să li se fi administrat tratament specific înaintea administrării Keytruda;

aduce economii bugetare prin includerea 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 de 19,25%.

#### **4. Recomandari**

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumab de concentrație 25 mg/ml pentru cele șase indicații.

Raport finalizat la data de: 31.07.2020

**Director DETM**

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