



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score) ≥ 10

Data depunerii dosarului

29.03.2024

Numărul dosarului

10454

Actualizare protocol terapeutic – adăugare grup populațional nou



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: PEMBROLIZUMABUM
1.2. DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01FF02
1.4 Data eliberării APP: 17 iulie 2015
1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut
1.7. Forma farmaceutică: concentrat pentru soluție perfuzabilă

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	25 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 fl x 4ml (100 mg pembrolizumabum)

- 1.8. Preț conform OMS nr. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 553/13.06.2024

Medicamentul evaluat	KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pt. sol. perfuzabilă
Mărimea ambalajului	cutie x 1 fl x 4ml (100 mg pembrolizumabum)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	12836,13
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	12836,13

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație: KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score) ≥ 10 .

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către medici specialiști cu experiență în tratamentul neoplasmului.

Doze

Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este fie de 200 mg la interval de 3 săptămâni, fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.



Pacienților trebuie să li se administreze KEYTRUDA până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație). S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele câteva luni urmate de reducerea tumorii). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

Mod de administrare

KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durata de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 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 sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică 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 melanom sau LHC.

PRECIZĂRI DETM

Merck Sharp & Dohme România SRL, reprezentantul legal desemnat al DAPP Merck Sharp & Dohme B.V. în România, a solicitat evaluarea documentației depuse, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1 „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru **adăugarea unui grup populațional nou** în cadrul indicației rambursate de tratament al carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, reprezentat de *populația de pacienți adulți cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .*

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, actualizată, medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM este inclus în *Sublista C, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop*



curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, având adnotarea specifică „**10”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate și al protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului carcinomului urotelial cu medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este redat mai jos:

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

.....

3. CARCINOAME UROTELIALE

I. Indicație

Pembrolizumab 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.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). Observație: se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizările la nivelul bazinei renale sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Carcinom urotelial avansat local și/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic și tratat anterior pentru această indicație, cu un regim pe bază de săruri de platină
 - Sunt eligibili pacienți care beneficiază/au beneficiat de chimioterapie adjuvantă/neoadjuvantă cu un regim pe bază de săruri de platină și care prezintă progresia bolii în timpul acestui tratament sau în primele 12 luni de la finalizarea acestuia.
 - Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
 - Status de performanță ECOG 0-2
 - Este permisă prezenta **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)
 - Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină și alăptare
 - **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 pneumonie 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:

- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică (evaluare completă pentru certificarea stadiului afecțiunii)
 - 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 de pembrolizumab la adulți este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**.

Durata tratamentului:

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 înaintea 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 **poate fi amânată și administrați (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 ≤ 1 , iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent**.
- Administrarea pembrolizumab trebuie **întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariției oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4**.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

Nu au fost 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/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 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 boala, prin instalarea unui răspuns imunitar antitumoral 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 aceasta regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală”.



2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **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.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „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. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau **grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

KEYNOTE-052: Studiu deschis efectuat la pacienții cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină

Siguranța și eficacitatea pembrolizumab au fost studiate în KEYNOTE-052, un studiu de fază II, multicentric, deschis, de evaluare a tratamentului în **carcinomul urotelial local avansat sau metastatic, la pacienții care nu au**



fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină. Pacienților li s-a administrat pembrolizumab într-o doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni până la apariția toxicității inacceptabile sau confirmarea progresiei bolii. A fost permisă continuarea tratamentului dincolo de progresia bolii în condițiile în care pacientul a fost stabil din punct de vedere clinic și s-a considerat că a obținut un beneficiu clinic, conform aprecierii investigatorului. **Pacienții care nu au prezentat progresia bolii au putut fi tratați pe o perioadă de până la 24 luni.** Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la 9 săptămâni după prima doză, apoi la interval de 6 săptămâni pe parcursul primului an și ulterior la interval de 12 săptămâni. În rândul a 370 pacienți cu carcinom urotelial care nu au fost eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 74 ani (82% cu vârsta de 65 ani sau peste); 77% bărbați; iar 89% de rasă caucaziană și 7% asiatici. **Un procent de 88% au avut boală în stadiul M1 și 12% au avut boală în stadiul M0. Un procent de 85% dintre pacienți au avut metastaze viscerale, incluzând 21% cu metastaze hepatice.** Motivele lipsei de eligibilitate pentru cisplatină au inclus: valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (50%), status de performanță ECOG de 2 (32%), status de performanță ECOG de 2 și valoare a clearance-ului creatininei la momentul inițial < 60 ml/minut (9%), și altele (insuficiență cardiacă Clasa NYHA III, neuropatie periferică gradul 2 sau mai mare și pierdere a auzului gradul 2 sau mai mare; 9%). **La un procent de 90% dintre pacienți nu s-a administrat tratament anterior, iar la 10% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă sau neoadjuvantă pe bază de săruri de platină.** Un procent de 81% au avut o tumoră primară localizată în tractul inferior și 19% dintre pacienți au avut o tumoră primară localizată în tractul superior.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost durata răspunsului, SFP și SG. Tabelul 2 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității pentru populația din studiu la analiza finală, pe baza unei durate mediane a perioadei de monitorizare de 11,4 luni (interval: 0,1 - 41,2 luni) pentru toți pacienții.

În cadrul studiului KEYNOTE-052 a fost efectuată o analiză la pacienții care au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS < 10 (n=251; 68%) sau ≥ 10 (n=110; 30%), utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (vezi Tabelul 3).

Tabelul nr. 3: RRO și SG în funcție de expresia PD-L1

Criteriu final de evaluare	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Rata răspunsului obiectiv*		
RRO % (ÎI 95%)	20% (16 - 26)	47% (38 - 57)
SG		
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	10 (8 - 12)	19 (12 - 29)
Rata SG la 12 luni	41%	61%

* BICR utilizând RECIST 1.1

Mediana OS în populația PD-L1 puternic pozitivă (PD-L1 CPS \geq 10%) (n=110) a fost de 19 luni (IC 95%: 12 până la neatins) și rata OS la 12 luni a fost de 61%.

Tabelul nr. 2: Răspunsul la tratamentul cu pembrolizumab administrat în doză de 200 mg la interval de 3 săptămâni, la pacienții cu carcinom urotelial care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină, în studiul KEYNOTE-052

Criteriu final de evaluare	n=370
Rata răspunsului obiectiv*	
RRO % (IÎ 95%)	29% (24 - 34)
Rata de control al bolii†	47%
Răspuns complet	9%
Răspuns parțial	20%
Boală stabilă	18%
Durata răspunsului	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	30,1 (1,4+ - 35,9+)
% cu durata \geq 6 luni	81%‡
Timpul până la răspuns	
Durata mediană exprimată în luni (interval)	2,1 (1,3 - 9,0)
SFP*	
Durata mediană exprimată în luni (IÎ 95%)	2,2 (2,1 - 3,4)
Rata SFP la 6 luni	33%
Rata SFP la 12 luni	22%
SG	
Durata mediană exprimată în luni (IÎ 95%)	11,3 (9,7 - 13,1)
Rata SG la 6 luni	67%
Rata SG la 12 luni	47%

* Evaluat prin BICR utilizând RECIST 1.1

† Pe baza celui mai bun răspuns reprezentat de boală stabilă sau mai bun decât acesta

‡ Pe baza estimărilor Kaplan-Meier; include 84 pacienți cu răspuns timp de 6 luni sau mai mult

Toleranță

În studiul Keynote 052, cele mai frecvente efecte adverse (EA) raportate au fost oboseala (31,1%), scăderea apetitului (21,6%) și constipația (21,1%). Infecțiile tractului urinar și hematuria, precum și creșterea fosfatazei alcaline și a creatininei serice, au avut loc mai frecvent, comparativ cu setul de date de siguranță de referință. În urma analizei medicale, aceste evenimente au fost considerate puțin probabil datorate tratamentului cu pembrolizumab și mai probabil asociate cu afecțiunea de bază, istoricul medical sau procedurile medicale (de exemplu, cistoscopie). Niciunul dintre aceste EA nu reprezintă un semnal nou de siguranță pentru pembrolizumab.

53,8% dintre subiecți au prezentat cel puțin 1 reacție adversă de grad ≥ 3 , iar cele mai frecvent raportate au fost infecția tractului urinar (9,5%) și anemia (7,0%). Cele mai frecvente EA raportate datorate tratamentului au fost oboseala (16,8%), pruritul (14,6%) și erupțiile cutanate (9,7%).

În total, 43 (11,6%) pacienți în Studiul KN052 au avut un EA asociat medicamentului, care a dus la întreruperea tratamentului. Cele mai frecvente evenimente care au condus la întreruperea tratamentului au fost creșterea alanin aminotransferazei (1,6%), creșterea aspartat aminotransferazei și diareea (1,1% fiecare).

În studiul KN052, frecvența subiecților cu 1 sau mai multe SAE (EA grave) până la 90 de zile după ultima doză de pembrolizumab a fost de 41,4%, iar evenimentele cele mai frecvent raportate au fost infecția tractului urinar (6,2%), leziunea renală acută, hematuria, pneumonia și urosepsisul (2,7% fiecare).

Nu s-au observat diferențe majore și neașteptate în ceea ce privește tolerabilitatea tratamentului cu pembrolizumab în diferitele clase de vârstă (<65 ani, ≥ 65 până la <75 ani, ≥ 75 până la <85 ani, ≥ 85 ani), categorii de stare de performanță ECOG (PS 0/1) și gen (bărbat/femeie). Pe baza celor 157 de pacienți incluși în studiul KN052 cu ECOG PS ≥ 2 , nu se poate presupune niciun impact asupra tolerabilității pembrolizumabului.

Concluzii

Efectul observat în termeni ORR în studiul necontrolat KN052 nu este remarcabil comparativ cu cele din baza de date disponibilă pentru populația țintă, chiar și în cohorta cu PD-L1 puternic pozitiv (CPS ≥ 10).

Profilul de siguranță observat la pacienții cu carcinom urotelial neeligibili pentru cisplatină a fost consecvent cu cel observat în studiile Keynote anterioare și nu au apărut semnale noi de siguranță comparativ cu baza de date de siguranță de referință.

Recomandările ghidurilor ESMO 2021 de tratament de linia 1 al carcinomului urotelial local avansat sau metastatic la pacienții adulți naivi, sunt prezentate schematic în figura 1 de mai jos (3).

Tratamentul CU avansat sau metastatic la pacienții care nu sunt eligibili pentru ChT pe bază de cisplatină:

- Gemcitabină/carboplatină [II, B] urmată de tratament de întreținere cu avelumab (în acele tumori care nu progresează pe ChT), pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru terapia pe bază de cisplatină, reprezintă standardul de îngrijire [I, A].
- Atezolizumab sau pembrolizumab sunt alternative pentru pacienții cu tumori pozitive pentru biomarkerul PD-L1 care nu sunt eligibili pentru ChT pe bază de cisplatină. Cu toate acestea, nivelul dovezilor este mai slab decât pentru ChT urmată de avelumab ca terapie de întreținere și această abordare necesită o analiză atentă [III, B].

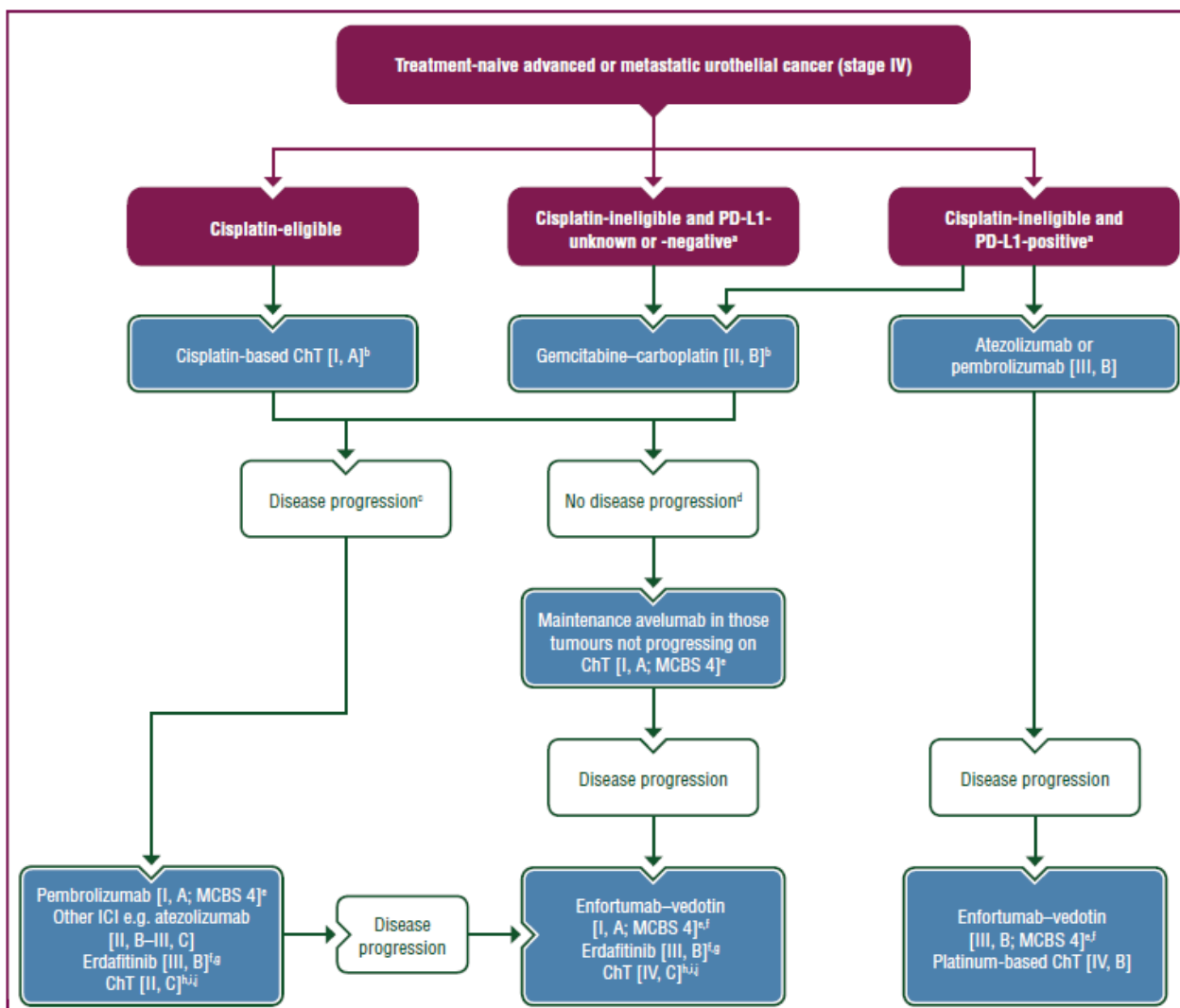


Figura 1. Managementul pacienților cu cancer de vezică urinară metastatic

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management.

ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; FGFR, fibroblast growth factor receptor; ICI, immune checkpoint inhibitor; PD-L1, programmed death-ligand 1; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale.

^a Creatinine clearance <60 ml/min or World Health Organization (WHO) performance status 2 or comorbidity [neuropathy/hearing loss >grade 2 and New York Heart Association (NYHA) class III heart failure].

^b Re-challenge with platinum-based ChT may be considered if progression occurred ≥ 12 months after the end of previous platinum-based ChT or ≥ 12 months after the end of previous platinum-based ChT and maintenance avelumab.

^c For progressive disease on ChT or after the completion of ChT where maintenance avelumab was not given.

^d This should be assessed within 10 weeks of completion of ChT.

^e ESMO-MCBS v1.1¹²⁰ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or the FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

^f FDA approved; not currently EMA approved.

^g With selected *FGFR* DNA fusions and mutations.

^h Platinum doublets should be recommended if the treatment-free interval from the last platinum ChT is >1 year.

ⁱ To be considered when other therapies are not available.

^j Paditaxel, docetaxel or vinflunine should be used.

Recomandările ghidurilor actualizate ESMO 2024 de tratament de linia 1 al carcinomului urotelial avansat la pacienții adulți naivi, sunt prezentate schematic în figura 2 de mai jos.

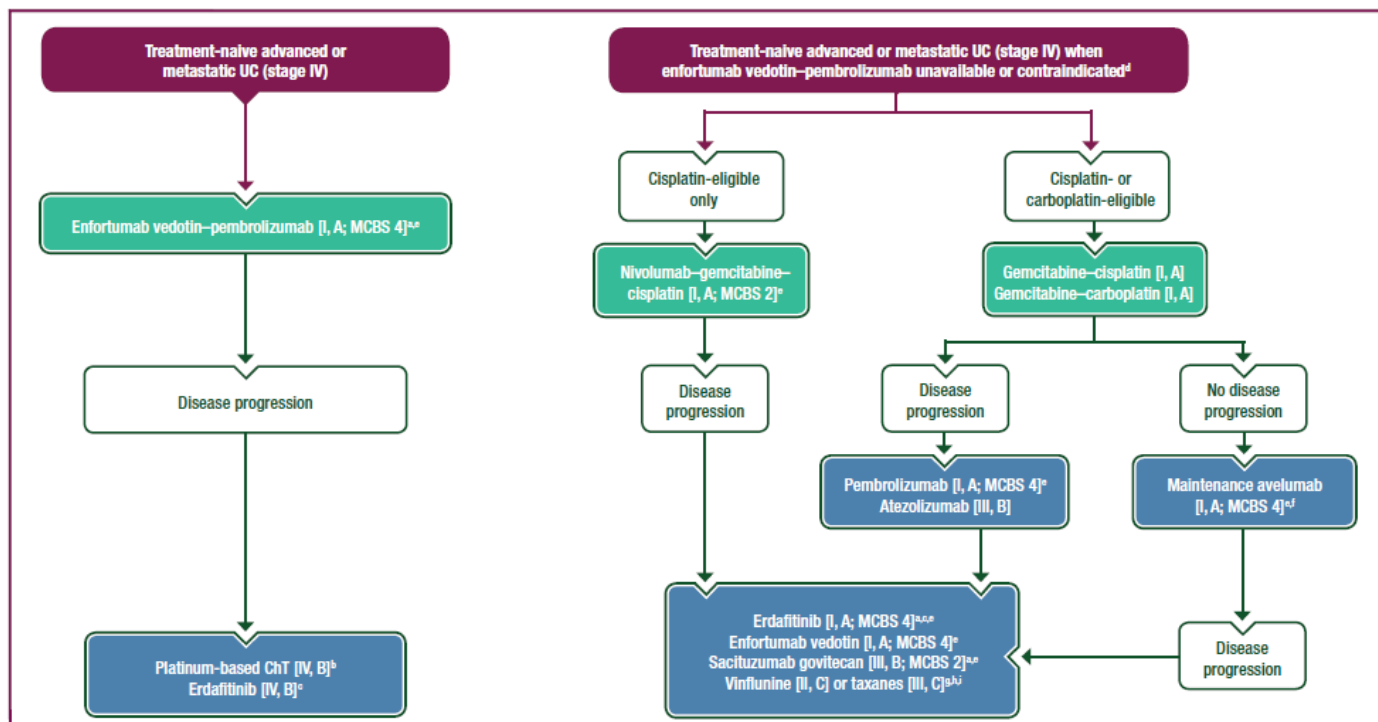


Figura 2. Managementul pacienților cu carcinom urotelial metastatic

Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or treatment modalities; white: other aspects of management. ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; ICI, immune checkpoint inhibitor; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; UC, urothelial carcinoma.

^aFDA approved; not EMA approved.

^bRechallenge with single-agent ICI is not encouraged without further evidence [V, D].

^cIn tumours with selected *FGFR* DNA fusions and mutations.

^dEnfortumab vedotin-pembrolizumab is preferred over platinum-based ChT irrespective of platinum eligibility.

^eESMO-MCBS v1.1¹⁰ was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated and validated by the ESMO-MCBS Working Group and reviewed by the authors (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^fThis should be assessed within 10 weeks of completion of ChT.

^gRechallenge with platinum-based ChT may be considered if progression occurred 12 months after the end of previous platinum-based ChT or 12 months after the end of previous platinum-based ChT and maintenance avelumab.

^hPlatinum doublets to be considered if the treatment-free interval from the last platinum-based ChT is >1 year.

ⁱTo be considered when other therapies are not available.

Pacienții cu carcinom urotelial avansat sau metastatic sunt tratați, în general, cu chimioterapie combinată pe bază de platină (de primă linie) și, în ciuda răspunsurilor de 40% până la 60%, aproape toți pacienții vor înregistra progresia bolii la o medie de aproximativ opt luni. Agentul de platină preferat este cisplatina. Aproximativ jumătate dintre pacienți nu sunt eligibili pentru cisplatină (din motive precum starea slabă de performanță ECOG și funcția renală inadecvată), caz în care acești pacienți pot fi luați în considerare pentru un regim de chimioterapie pe bază de carboplatină (adică gemcitabină/carboplatină) cu o rată de răspuns de aproximativ 40% și supraviețuirea mediană fără progresia bolii de aproximativ șase luni.

Pembrolizumab sau atezolizumab reprezintă alegeri alternative pentru pacienții care sunt PD-L1-pozitivi și nu sunt eligibili pentru ChT pe bază de cisplatină, deși studiile randomizate nu au reușit să demonstreze o superioritate semnificativă comparativ cu ChT [III, B]. Răspunsuri durabile bine tolerate au fost observate cu ambele imunoterapii,

cu toate acestea, în studiile randomizate, ChT au avut RRO mai mari și PFS mai lungi, în timp ce imunoterapia a avut durată mai mare de răspuns.

Ghidul actualizat ESMO 2024 recomandă Enfortumab vedotin - pembrolizumab ca terapie preferată de primă linie pentru CU avansat sau metastatic, indiferent de eligibilitatea pacienților pentru ChT pe bază de platină [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 4; terapie aprobată de Food and Drug Administration (FDA), însă **nu este aprobată de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA)**).

Locul în strategia terapeutică: Pembrolizumab reprezintă un **tratament de linia 1** pentru pacienții adulți naivi cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 .

Pentru această populație de pacienți există ca alternativă terapeutică rambursată în Listă, medicamentul cu DC Tecentriq concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI Atezolizumabum).

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Merck Sharp & Dohme România SRL a depus la dosar declarația pe proprie răspundere privind compensarea Pembrolizumab pentru indicația de la punctul 1.9, în **12** state membre ale Uniunii Europene, respectiv : Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Malta, Olanda și Suedia.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, 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, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, cu includerea în protocolul terapeutic aferent DCI PEMBROLIZUMABUM aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui nou grup populațional reprezentat de pacienții adulți naivi la tratament, cu carcinom urotelial local avansat sau metastatic, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , corespunzător indicației terapeutice: „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie care conține cisplatină și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS - Combined Positive Score) ≥ 10 ”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA ([Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR KEYTRUDA ([Keytruda, INN - pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
3. ESMO 2021 CU ([Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ \(annalsofoncology.org\)](#))
4. ESMO 2024 CU ([ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma \(annalsofoncology.org\)](#))

Raport finalizat in data de: 28.06.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu