



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: PEMBROLIZUMABUM**

***INDICAȚIE: în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice***

**Data depunerii dosarului**

**30.05.2023**

**Numărul dosarului**

**17119**

**PUNCTAJ: 65**



## 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: 21.07.2015  
1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda  
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă  
1.7. Forma farmaceutică: *emulsie*, *mărimea ambalajului*

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

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat</b>
<b>Concentrație</b>	<b>25 mg/ml (100 mg/flacon)</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>12836,13</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>12836,13</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice.

### 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.

**Pentru tratamentul adjuvant al melanomului sau RCC, KEYTRUDA trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.**

#### *Mod de administrare*

KEYTRUDA este destinat utilizării intravenoase. Acesta trebuie administrat în perfuzie cu durată de 30 minute. KEYTRUDA nu trebuie administrat sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus. La administrarea KEYTRUDA ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, KEYTRUDA trebuie administrat primul.

#### Grupe speciale de pacienți

##### **Vârstnici**

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

##### **Insuficiență renală**

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu KEYTRUDA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă.*

##### **Insuficiență hepatică**

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară 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.*

#### Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Merck Sharp & Dohme România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

#### Carcinomul cu celule renale (RCC)– caracteristici, epidemiologie, management și tratament

Carcinomul cu celule renale reprezintă al 6-lea cel mai frecvent cancer în rândul bărbaților și al 8-lea cel mai frecvent cancer în rândul femeilor, reprezentând 3 -4 % din totalitatea tumorilor maligne la adulți în SUA. Conform GLOBOCAN 2020, la nivelul anului 2020 a fost estimat un număr de 138611 noi cazuri diagnosticate de cancer renal

În Europa, cu aproximativ 54.054 cazuri estimate de deces din cauza bolii. Factorii de risc binecunoscuți pentru RCC sunt fumatul, obezitatea și hipertensiunea arterială.

Carcinomul cu celule renale prezintă rezistență, în general, atât la chimioterapia tradițională, cât și la radioterapie. Chirurgical rezecția poate fi curativă pentru pacienții care prezintă boală localizată. Cu toate acestea, o treime dintre pacienți prezintă metastaze regionale sau la distanță, iar rata de supraviețuire la 5 ani pentru boala metastatică este de aproximativ 12%. Dintre pacienții cu RCC localizat tratați cu nefrectomie cu intenție curativă, aproximativ un sfert prezintă recidive la distanță. Prognosticul în aceste cazuri este slab.

RCC avansat implică atât o boală avansată local, care nu este supusă terapiei locale, adică chirurgie curativă sau radioterapie, precum și boala metastatică. De aceea, RCC avansat necesită tratament sistemic. În prezent, nu există tratamente adjuvante aprobate pentru RCC și monitorizarea rămâne standardul de îngrijire după nefrectomie.

Pacienții diagnosticați cu cancer renal sunt de obicei tratați prin nefrectomie parțială sau nefrectomie totală. Cu toate acestea, un procent semnificativ de pacienți vor dezvolta boală recurentă și în cele din urmă vor deceda. Majoritatea pacienților cu leziuni cu risc mediu-ridicat sau cu risc ridicat vor prezenta recidive în decurs de 2 până la 3 ani în urma intervenției chirurgicale. Acești pacienți au o incidență mai mare a metastazelor în momentul reapariției bolii. Supraviețuirea estimată la 5 ani a pacienților cu RCC localizat cu risc scăzut, intermediar și ridicat este de aproximativ 92%, 67% și respectiv, 44% și scade la 12% la pacienții cu RCC metastatic.

În prezent, nu există un standard de îngrijire acceptat la nivel global în tratamentul adjuvant al RCC, inclusiv în cazul pacienților cu rezecție a leziunilor metastatice. Ghidurile NCCN și ESMO recomandă înrolarea într-un studiu clinic ca opțiune alternativă adjuvantă, în timp ce supravegherea post-nefrectomie (categoria 2A) și sunitinib, ca terapie adjuvantă (categoria 3) sunt, de asemenea, recomandate în ghidurile NCCN din 2021. Cu toate acestea, EMA nu a aprobat terapia adjuvantă cu sunitinib. Prin urmare, sunt necesare tratamente noi în cadrul adjuvant pentru a preveni boala recurentă la pacienții cu RCC cu risc mediu-ridicat sau ridicat de recidivă.

#### [Eficacitate și siguranță clinică – studiul clinic KEYNOTE-564: Studiu placebo-controlat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu RCC rezecat](#)

Eficacitatea pembrolizumab administrat ca tratament adjuvant pentru RCC a fost investigată în KEYNOTE-564, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 994 pacienți cu **risc crescut de recurență definit ca risc intermediar-ridicat (86%) sau ridicat (7,6%), sau cu stadiul M1 fără semne de boală (FSB)(5,8%), iar 0,5% au fost clasificați ca „M0-alți pacienți”**. Categoria de risc intermediar-ridicat a inclus: pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide; pT3, orice grad fără afectare ganglionară (N0) sau metastaze la distanță (M0). Categoria de risc ridicat a inclus: pT4, orice grad N0 și M0; orice pT, orice grad cu afectare ganglionară și M0. Categoria M1 FSB a inclus pacienți cu boală metastatică la care s-a efectuat rezecția completă a leziunilor primare și metastatice. Pacienților trebuia să li se fi efectuat o nefrectomie parțială nefroprotectoare sau radicală completă (și

resecția completă a leziunilor metastatice solide, izolate, ale țesuturilor moi la participanții cu stadiul M1 FSB) cu margini chirurgicale negative la  $\geq 4$  săptămâni înainte de momentul screening-ului. Studiul a exclus pacienții cu boală autoimună activă sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. **Pacienții cu RCC cu componentă cu celule clare au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni (n=496) sau placebo (n=498) pentru o perioadă de până la 1 an, până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile.** Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul metastatic (M0, M1 FSB), iar în cadrul grupului M0 a fost stratificată în continuare în funcție de statusul de performanță ECOG (0,1) și regiunea geografică (SUA, non-SUA). Începând de la randomizare, pacienților li s-au efectuat teste imagistice la interval de 12 săptămâni în primii 2 ani, apoi la interval de 16 săptămâni din anul 3 până la anul 5 și apoi la interval de 24 săptămâni anual.

În rândul celor 994 pacienți, caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 60 ani (interval: 25 până la 84 ani), 33% cu vârsta de 65 ani sau peste (71% bărbați) și 67% dintre pacienți cu vârsta sub 65,2 ani. Prin urmare, populația studiată poate să nu fie reprezentativă pentru toți pacienții cu RCC, cu excluderea pacienților cu patologie mai puțin stabilă. **Toți pacienții recrutați au avut RCC cu celule clare, care reprezintă 75% până la 80% din totalul pacienților cu RCC;** generalizarea rezultatelor la pacienții cu RCC cu celule neclare este incertă. **85% dintre pacienți au avut un status de performanță ECOG de 0, iar 15% cu un status de performanță ECOG de 1.** Un procent de 94% au fost N0; 83% nu au prezentat caracteristici sarcomatoide; 86% au fost pT2 cu gradul 4 sau caracteristici sarcomatoide sau au fost pT3; 8% au fost pT4 sau cu afectare ganglionară; și 6% au fost M1 FSB. Caracteristicile inițiale și datele demografice au fost, în general, comparabile între brațele cu administrare de pembrolizumab și placebo.

*Criteriul principal* de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) evaluată de către investigator. Criteriul cheie secundar de evaluare a fost SG. La analiza intermediară pre-specificată, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 23,9 luni, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFSB (RR 0,68; ÎI 95% 0,53 - 0,87; Valoarea p = 0,0010) pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab și comparativ cu placebo. Rezultatele actualizate de eficacitate pe o durată mediană a perioadei de monitorizare de 29,7 luni sunt prezentate în Tabelul 1 și în Figura 1.

La data de colectare a datelor, 14 decembrie 2020, 15% (76/496) dintre pacienții din grupul cu pembrolizumab și 22% (112/498) dintre pacienții din grupul placebo au primit terapie ulterioară; dintre pacienții care au primit terapie ulterioară: 18% (14/76) și 41% (46/112) au fost tratați cu anticorpi anti-PD(L)1 și 74% (56/76) și 68% (76/112) cu terapie țintită VEGF, în cadrul grupurilor respective. Dezechilibrele în administrarea terapierilor ulterioare anti-cancer pot complica evaluarea supraviețuirii globale, dar pot fi reprezentative pentru practica clinică.

La momentul analizei actualizate, riscul relativ SFSB (ÎI 95%) a fost de 0,68 (0,52 - 0,89) în subgrupul de pacienți M0 cu risc de recurență intermediar-ridicat, 0,60 (0,33 - 1,10) în subgrupul de pacienți M0 cu risc de recurență ridicat și 0,28 (0,12 - 0,66) în subgrupul de pacienți M1 FSB. Rezultatele privind SG nu erau încă definitive, cu 23 decese

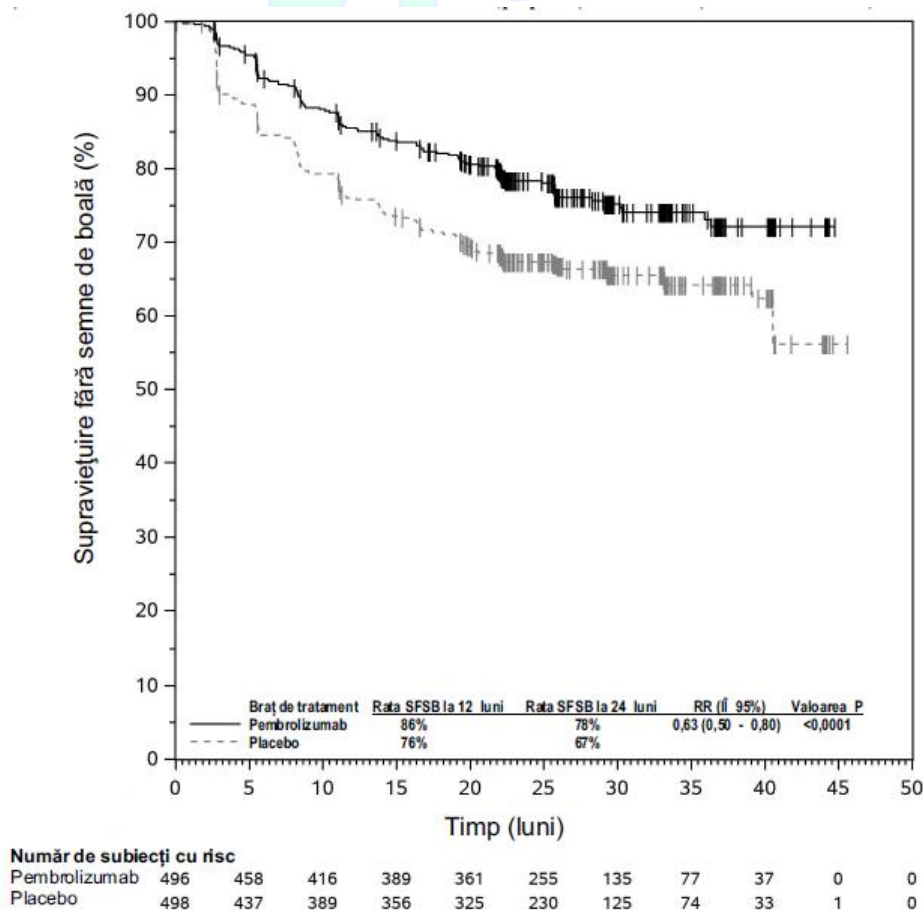
înregistrate în rândul celor 496 pacienți din brațul de tratament cu pembrolizumab și 43 decese în rândul celor 498 pacienți din brațul cu administrare placebo.

**Tabelul nr.1: Rezultatele de eficacitate ale studiului KEYNOTE-564**

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=496	Placebo n=498
<b>SFSB</b>		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	114 (23%)	169 (34%)
Durata mediană exprimată în luni (Î 95%)	NR	NR
Risc relativ* (Î 95%)	0,63 (0,50 - 0,80)	
Valoarea p <sup>†</sup>	< 0,0001	

\* Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional; † Valoarea p nominală pe baza testului log-rank stratificat; NR = Nu a fost atinsă

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără semne de boală, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-564 (populația cu intenție de tratament)**





Evenimentele adverse (EA) de gradul 3 sau mai mare au fost raportate la 32% și, respectiv, la 18% dintre pacienții din fiecare grup. EA grave au apărut la 21% și 11% dintre pacienți și au fost legate de tratament la 12% și, respectiv, 0,2%, în fiecare grup. Tratamentul a fost întrerupt din cauza unui eveniment advers la 21% și 2,0% dintre pacienți, în timp ce 18% și 0,6% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza efectelor adverse asociate tratamentului, în grupurile respective.

Cele mai frecvent raportate EA de orice grad datorate tratamentului, cu o incidență  $\geq 10\%$  în grupul pembrolizumab față de grupul placebo au fost: oboseală (20% față de 14%), prurit (19% față de 12%), hipotiroidism (18% față de 2,6%), diaree (16% față de 10%), erupții cutanate (15% față de 7,3%) și hipertiroidism (10% față de 0,0%). EA mediate imun de gradul 3 sau 4 au apărut la 8,6% și 0,6% dintre pacienții din grupul pembrolizumab și, respectiv, din grupul placebo, în timp ce 7,4% și 0,6% au primit terapie sistemică cu glucocorticoizi în doze mari ( $\geq 40$  mg pe zi) în timpul tratamentului sau faza post-tratament a studiului pentru aceste EA mediate imun.

Nu au existat decese datorate EA în timpul studiului. Cu toate acestea, au existat două decese în grupul cu pembrolizumab, care s-au datorat sindromului de disfuncție multiplă de organ și pneumoniei (un pacient fiecare), și un deces în grupul placebo, care s-a datorat unei hemoragii intracraniene; aceste decese nu au fost considerate de către investigator ca fiind legate de tratament.

Autoritățile de reglementare au remarcat că au existat incidențe mai mari de EA de gradul 3 sau mai mare și întreruperi din cauza EA, comparativ cu profilul de siguranță bine stabilit al pembrolizumab în contextul metastatic. Doar 61% (298/488) dintre pacienții din grupul cu pembrolizumab au finalizat cele 17 cicluri complete de tratament din cadrul studiului.

#### [Ghidul de practică clinică ESMO actualizat 2021, privind utilizarea imunoterapiei în carcinomul cu celule renale în stadiul incipient și avansat](#)

##### *Terapia adjuvantă – recomandări*

- Pembrolizumab, ca terapie adjuvantă, ar trebui considerat o opțiune pentru pacienții operabili cu ccRCC (cancer celular renal cu celule clare), cu risc intermediar sau ridicat (așa cum a fost definit de studiul clinic), după o consiliere atentă a pacientului, având în vedere OS imatură și potențialele evenimente adverse pe termen lung [I, C]. Sunt necesare date suplimentare în viitor, inclusiv date pozitive ale SO. **Tratamentul ar trebui să înceapă în decurs de 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală și să continue până la o durată de 1 an.**

- În ceea ce privește populația M1 NED (nicio evidență a bolii), standardul de îngrijire pentru pacienții care recidivează în decurs de 1 an de la nefrectomie îl reprezintă terapia sistemică combinată cu inhibitorii proteinei de moarte celulară programată 1 (PD-1)[I, A].

- Metastasectomia, ca alternativă la această terapie sistemică, în cazul pacienților cu metastaze sincrone sau oligometastaze timpurii, nu este de obicei recomandată [I, D] și necesită decizia unei echipe multidisciplinare.
- Pembrolizumab, ca terapie adjuvantă poate fi administrat acestor pacienți după rezecția completă a oligometastazelor [II, B].
- Rezecția incompletă nu trebuie efectuată pacienților cu boală oligometastatică [III, D].

**Ghidurile NCCN de practică clinică în oncologie pentru tratamentul cancerului renal 2023**, recomandă înrolarea într-un studiu clinic ca opțiune alternativă adjuvantă, precum și supravegherea post-nefrectomie (categoria 2A) și terapia adjuvantă cu sunitinib (categoria 3) și cu pembrolizumab pentru RRC gradul 4, după nefrectomie, iar în cazul recidivelor, după metastasectomie cu rezecție completă a formațiunilor tumorale, în decurs de 1 an de la nefrectomie (figurile 2, 3 și 4).



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2024 Kidney Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

INITIAL WORKUP	STAGE	PRIMARY TREATMENT <sup>c,d</sup>	ADJUVANT TREATMENT	FOLLOW-UP <sup>f</sup> (CATEGORY 2B)
Suspicious mass → <ul style="list-style-type: none"> <li>• H&amp;P</li> <li>• CBC with differential, comprehensive metabolic panel, LDH</li> <li>• Urinalysis</li> <li>• Abdomen ± pelvis CT<sup>a</sup> or MRI<sup>a</sup></li> <li>• CT chest<sup>a</sup> (preferred) or chest x-ray</li> <li>• If clinically indicated               <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Bone scan</li> <li>▶ Brain MRI<sup>a</sup></li> <li>▶ Consider core needle biopsy (FNA not adequate)<sup>b</sup></li> </ul> </li> <li>• If urothelial carcinoma suspected (eg, central mass), consider urine cytology, ureteroscopy, or percutaneous biopsy</li> <li>• If multiple renal masses, ≤46 y, or family history, consider genetic evaluation. See <a href="#">Hereditary Renal Cell Carcinomas (HERED-RCC-1)</a></li> </ul>	Stage I (T1a)	Partial nephrectomy (preferred) or Ablative techniques or Active surveillance or Radical nephrectomy (in select patients)	Surveillance <sup>e</sup>	Follow-up (KID-B) → Relapse or Progression, (KID-3)
	Stage I (T1b)	Partial nephrectomy or Radical nephrectomy or Active surveillance (in select patients) or Ablative techniques (in select patients)		
	Stage II	Partial nephrectomy or Radical nephrectomy	Adjuvant pembrolizumab (Grade 4 tumors with clear cell histology ± sarcomatoid features) or Surveillance <sup>e</sup>	
	Stage III	Radical nephrectomy or Partial nephrectomy, if clinically indicated	Clear cell histology: Adjuvant pembrolizumab or Surveillance <sup>e</sup> Non-clear cell histology: Adjuvant sunitinib (category 3) or Surveillance <sup>e</sup> or clinical trial	
	Stage IV	KID-2		

<sup>a</sup> Imaging with and without contrast is strongly preferred, such as a renal protocol.

<sup>b</sup> Biopsy of small lesions may be considered to obtain or confirm a diagnosis of malignancy and guide surveillance or ablative techniques, cryosurgery, and radiofrequency ablation strategies.

<sup>c</sup> [Principles of Surgery \(KID-A\)](#).

<sup>d</sup> Stereotactic body radiation therapy (SBRT) may be considered for medically inoperable patients with stage I kidney cancer (category 2B) or with stage II/III kidney cancer (both category 3).

<sup>e</sup> [Follow-up \(KID-B\)](#).

<sup>f</sup> No single follow-up plan is appropriate for all patients. Follow-up should be individualized based on patient requirements.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Figura 2. NCCN 2023 cancer renal – tratament inițial, adjuvant și urmărire

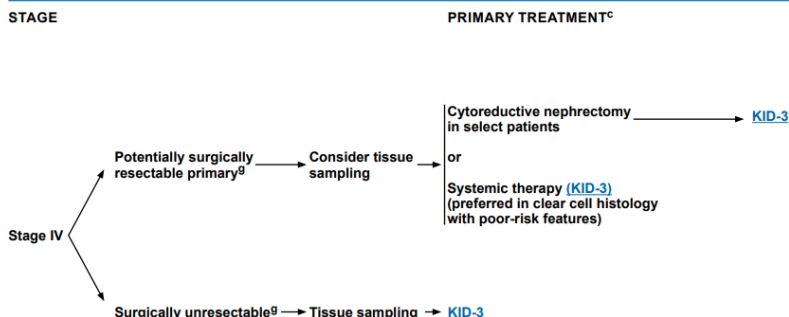




National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 1.2024**  
**Kidney Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)



<sup>c</sup> Principles of Surgery (KID-A)

<sup>d</sup> Individualize treatment based on symptoms and extent of metastatic disease.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**Figura 3. NCCN 2023 cancer renal stadiul 4 – tratament inițial**

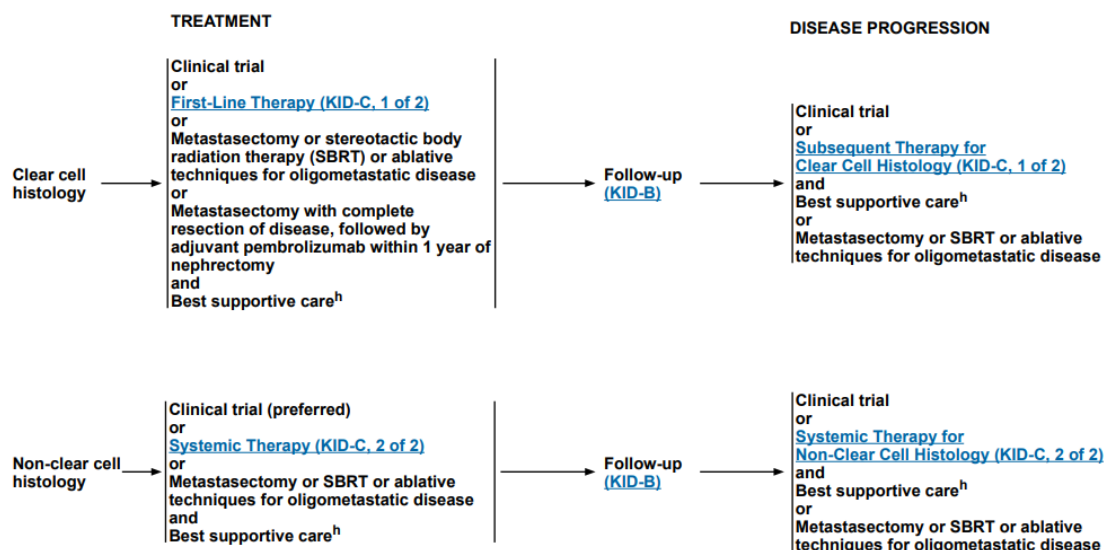


National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 1.2024**  
**Kidney Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**RELAPSE OR STAGE IV**



<sup>h</sup> Best supportive care can include palliative radiation therapy (RT), bisphosphonates, or receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) ligand inhibitors for bony metastases.

**Figura 4. NCCN 2023 cancer renal – progresia bolii ( recidivă sau stadiul 4)**

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 18 ianuarie 2023, ca urmare a evaluării medicamentului cu DC KEYTRUDA 25 mg/ml, pentru indicația de la punctul 1.9, a acordat:

- **beneficiu important** numai în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom renal cu celule clare cu risc crescut de recidivă post nefrectomie, sau după nefrectomie și rezecția leziunilor metastatice.
- **beneficiu insuficient** pentru a justifica rambursarea, în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom renal cu o histologie diferită de celulele clare, dată fiind lipsa datelor.

În cazul carcinomului renal cu celule clare, luând în considerare:

- demonstrarea superiorității pembrolizumab față de placebo în cazul obiectivului primar, supraviețuirea fără boală evaluată de investigator, cu un HR = 0,68 (95% CI: [0,53 - 0,87]), p=0, 0010;
- lipsa demonstrației de superioritate a grupului cu pembrolizumab comparativ cu grupul placebo în ceea ce privește supraviețuirea globală (p=NS) și datele imature până la data prezentă;
- o creștere a toxicității în grupul cu pembrolizumab, în special marcată de evenimente adverse de grad mai mare sau egal cu 3 (32,2% față de 17,7%) și evenimente adverse grave (20,7% față de 11,5%);
- o lipsă de impact demonstrat asupra calității vieții (criteriu explorator),

Comisia consideră că, în stadiul actual al dosarului, KEYTRUDA (pembrolizumab) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) ca monoterapie în tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu celule clare cu risc crescut de recidivă după nefrectomie, sau după nefrectomie și rezecția leziunilor metastatice.

*Locul în strategia terapeutică:* KEYTRUDA (pembrolizumab) este un tratament adjuvant la pacienții adulți cu carcinom renal cu celule clare cu risc crescut de recidivă după nefrectomie sau după nefrectomie și rezecția leziunilor metastatice.

### NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 19 octombrie 2022 face următoarele recomandări:

Pembrolizumab este recomandat ca opțiune pentru tratamentul adjuvant al carcinomului cu celule renale cu risc crescut de recidivă după nefrectomie, cu sau fără rezecția leziunii metastatice, la adulți. Se recomandă doar dacă firma furnizează medicamentul conform acordului comercial.

Comitetul face aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Persoanele diagnosticate cu carcinom cu celule renale care a fost tratat chirurgical fie cu o nefrectomie parțială, fie cu o nefrectomie totală și care prezintă un risc crescut de recidivă, sunt monitorizați regulat pe perioada de urmărire.

Pembrolizumab plus monitorizarea regulată este o posibilă opțiune ca tratament adjuvant (respectiv, după intervenția chirurgicală).

- Dovezile dintr-un studiu clinic sugerează că, după intervenția chirurgicală, pembrolizumab plus monitorizarea regulată crește timpul de supraviețuire al pacienților înainte de recidivă și durata de supraviețuire comparativ cu placebo plus monitorizarea regulată.

Estimările cost-eficacitate pentru pembrolizumab ca tratament adjuvant sunt în intervalul pe care NICE îl consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

### SMC

Conform avizului SMC nr. 2479/09.09.2022, pembrolizumab este acceptat pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland pentru indicația de la punctul 1.9.

Într-un studiu de fază III, pembrolizumab a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără boală (DFS) evaluată de investigator comparativ cu placebo.

Acest aviz se aplică numai în contextul acordurilor aprobate ale NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), care ia în considerare rezultatele de rentabilitate care au stat la baza deciziei sau PAS/prețurile de listă echivalente sau mai mici.

### IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A22-71/28.10.2022 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al pembrolizumab comparativ cu ACT de monitorizare atentă, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 2 de mai jos.

**Tabel nr. 2. Pembrolizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar**

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată<sup>a</sup></i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Tratamentul adjuvant al carcinomului cu celule renale<sup>b</sup> cu risc<sup>c</sup> crescut de recidivă după nefrectomie sau după nefrectomie și rezecția leziunilor metastatice la pacienții adulți</i>	<i>Monitorizare atentă, monitorizare conștientă</i>	<i>Indiciul unui beneficiu adițional minor</i>
<p><i>a. Terapia comparativă adecvată specificată de G-BA este prezentată în fiecare caz.</i></p> <p><i>b. În studiul KEYNOTE 564 au fost incluși numai pacienții cu carcinom cu celule renale cu componentă celulară clară și un ECOG-PS de 0 sau 1. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții fără componentă celulară clară și cu un ECOG-PS ≥ 2.</i></p> <p><i>c. definit ca risc mediu-ridicat sau risc ridicat de recidivă sau statut M1 fără dovezi de boală (NED); Diferitele categorii de risc au fost definite pe baza metastazei nodulului tumoral patologic și a gradului nuclear Fuhrman. Riscul intermediar-ridicat a fost definit ca pT2 cu caracteristici de grad 4 sau sarcomatoide sau pT3 de orice grad; fiecare fără afectare ganglionară (N0) și fără metastaze la distanță (M0). Riscul ridicat a fost definit ca pT4 de orice grad cu N0 și M0 sau ca pT de orice stadiu, de orice grad și cu implicarea ganglionilor limfatici (N1) și M0. Statutul M1-NED-RCC a inclus pacienți care aveau metastaze solide, izolate ale țesuturilor moi, care puteau fi rezecate complet, fie în momentul nefrectomiei (tumoare sincronă), fie ≤ 1 an după nefrectomie (tumoare metacronă).</i></p>		

Decizia G-BA publicată la data de 20.02.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu pembrolizumab în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația „*tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu carcinom cu celule renale care prezintă un risc crescut de recidivă după nefrectomie sau după nefrectomie și rezecția leziunilor metastatice*”, este astfel:

Terapia de comparație adecvată: monitorizare atentă, monitorizare conștientă.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al pembrolizumabului comparativ cu monitorizarea atentă: **indiciul unui beneficiu suplimentar minor.**

### 3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Merck Sharpe & Dohme România a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **8 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Germania, Luxemburg, **Scotia**, Spania, Slovenia și Suedia. Facem precizarea că Scoția reprezintă un stat al Marii Britanii.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

În prezent, nu există o procedură de îngrijire standard acceptată la nivel global pentru tratamentul adjuvant al carcinomului cu celule renale. Majoritatea carcinoamelor cu celule renale sunt tratate prin nefrectomie completă sau parțială. După rezecția tumorii este posibilă gradarea carcinomului. Riscul de recidivă este mai mare în cancerele de grad superior. Ulterior, pacienții sunt urmăriți timp de 5 ani după intervenția chirurgicală dacă au RCC cu risc ridicat sau mediu, sau 3 ani dacă au RCC cu risc scăzut. În acest timp, nu se administrează niciun tratament suplimentar (tratament adjuvant) pentru a preveni sau a reduce riscul de răspândire al cancerului în urma intervenției chirurgicale. Astfel, după intervenția chirurgicală, micrometastazele și celulele tumorale individuale pot fi încă prezente sau pot reapare. Ele se pot dezvolta potențial în tumori de dimensiuni mai mari și se pot răspândi la distanță, având ca rezultat apariția tumorilor avansate, nerezecabile. Scopul tratamentului adjuvant este de a preveni recidiva și potențiala progresie către boală avansată (nerezecabilă sau metastatică).

Disponibilitatea unui tratament adjuvant reduce stresul și anxietatea pentru pacienți și familiile acestora, cauzate de potențiala reapariție a bolii după intervenția chirurgicală. Prin urmare, există o nevoie nesatisfăcută de opțiuni de tratament adjuvant al carcinomului cu celule renale.

Având în vedere recomandările ghidurilor ESMO 2021, prezentate anterior, referitoare la utilizarea pembrolizumab în RCC, respectiv:

- RCC cu risc mediu sau ridicat de recidivă după nefrectomie: pembrolizumab, ca terapie adjuvantă, trebuie luat în considerare ca opțiune pentru pacienții cu RCC cu celule clare operabile cu risc intermediar sau înalt (așa cum este definit de studiul KEYNOTE-564), după consilierea atentă a pacientului și luând în considerare datele de supraviețuire globală imature și potențialele evenimente adverse pe termen lung. Tratamentul trebuie să înceapă în decurs de 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală și să continue pentru o durată de un an;

- După nefrectomie și rezecția leziunilor metastatice: pembrolizumab, ca terapie adjuvantă poate fi oferit pacienților cu boală oligometastatică sincronă sau timpurie, după rezecția completă a leziunilor oligometastatice; și definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”

**putem afirma că nu există comparator rambursat în Listă** pentru Keytruda, pentru indicația „monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice”.

**În concluzie, nu se va acorda punctaj pentru criteriul 4 de evaluare – costurile terapiei.**

Conform RCP KEYTRUDA, terapia adjuvantă cu Keytruda pentru RCC se administrează până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an. Pentru calculul costurilor terapiei vom lua în considerare **perioada de 1 an de administrare a tratamentului adjuvant (recomandare ESMO 2021).**

**Tabel nr. 4 Calculul costurilor terapiei**

<b>DCI</b>	<b>DC</b>	<b>Ambalaj</b>	<b>PAM/amb (lei)</b>	<b>Cost anual terapie (lei)</b>
Pembrolizumabum	KEYTRUDA 25 mg/ml conc. pt.sol. perf. (100 mg/fl)	Cutie x 1fl x 4ml	12.836,13	<b>436.428,42</b>

Cost anual Keytruda: 17 administrări x 200 mg, respectiv 34 fl x 12.836,13 lei = 436.428,42 lei.

### **Populația țintă**

Populația țintă pentru KEYTRUDA (pembrolizumab) în această extindere de indicație este reprezentată de toți pacienții adulți cu carcinom renal cu celule clare cu risc crescut de recidivă după nefrectomie, sau după nefrectomie și rezecția leziunilor metastatice.

Estimarea procentului de pacienți cu RCC cu risc crescut de recidivă post-nefrectomie (risc intermediar-ridicat și ridicat) a fost documentat folosind baza de date RECUR, o bază de date europeană multicentrică, care enumeră caracteristicile pacienților și supraviețuirea persoanelor tratate pentru RCC non-metastatic care au suferit o intervenție chirurgicală între 2006 și 2011, cu risc crescut de recidivă. Din cei 3.024 incluși în această bază de date, 609 pacienți au fost identificați ca eligibili pentru includerea în studiul KEYNOTE-564, **adică 20,1% dintre pacienții cu risc crescut de recurență (10)**.

Conform Globocan 2020, numărul estimat de cazuri incidente de cancer renal este de 2750 (11). Dintre acestea, 80% reprezintă RCC cu celule clare, respectiv 2200 cazuri. Aplicând procentul de 20,1%, se obține numărul estimativ al pacienților cu RCC cu risc crescut de recurență, aproximativ 442 de pacienți/an.

## **5. PUNCTAJUL OBȚINUT**

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20

<b>4. Costurile terapiei</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>

## 6. CONCLUZII

- Carcinomul cu celule renale este o boală gravă, care pune viața pacienților în pericol.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) este un medicament cu intenție curativă în cazul pacienților cu risc crescut de recidivă a bolii.
- Raportul beneficiu-risc este important.
- Nu există nicio terapie medicamentoasă recomandată în această etapă de evoluție a bolii.
- **KEYTRUDA (pembrolizumab) reprezintă un tratament de primă linie în contextul terapiei adjuvante după intervenția chirurgicală.**
- Studiul KEYNOTE 564 a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a obiectivului primar, SFSB (HR = 0,68 (95% CI: [0,53 - 0,87]), p=0, 0010), pentru pacienții randomizați în brațul de tratament cu pembrolizumab comparativ cu placebo.
- Lipsa demonstrației de superioritate a grupului cu pembrolizumab comparativ cu grupul placebo în ceea ce privește supraviețuirea globală (p=NS) și datele imature până în prezent.
- S-a înregistrat o creștere a toxicității în grupul cu pembrolizumab, în special marcată de evenimente adverse de grad mai mare sau egal cu 3 (32,2% față de 17,7%) și evenimente adverse grave (20,7% față de 11,5%).
- În studiul KEYNOTE 564 au fost incluși numai pacienții cu carcinom cu celule renale cu componentă celulară clară și un ECOG-PS de 0 sau 1. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții fără componentă celulară clară și cu un ECOG-PS ≥ 2.
- **Experții clinici consideră că pembrolizumab reprezintă un progres terapeutic, deoarece este primul medicament care a demonstrat beneficii în reducerea recurenței cancerului renal la pacienții cu risc mediu sau ridicat de recidivă a bolii, după intervenția chirurgicală. De asemenea, recomandă administrarea pembrolizumab tuturor pacienților eligibili pe o perioadă de timp de până la un an și monitorizarea continuă.**

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 „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice”, întrunește punctajul de **inclu**

**condiționată** 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.**

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DCI KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom renal cu risc de recurență crescut după nefrectomie, sau în urma nefrectomiei și rezecției leziunilor metastatice”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA ([Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
2. AVIZ HAS ([KEYTRUDA 25 mg/ml, \(has-sante.fr\)](#))
3. NICE GUIDANCE ([Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma \(nice.org.uk\)](#))
4. SMC ADVICE ([pembrolizumab-keytruda-rcc-final-sept-2022-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
5. RAPORT IQWIG ([A22-71 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(iqwig.de\)](#))
6. DECIZIE G-BA ([Beschluss \(g-ba.de\)](#))
7. EPAR KEYTRUDA ([keytruda-h-c-003820-ii-0108-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf \(europa.eu\)](#))
8. ESMO GUIDELINES 2021 ([ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma \(annalsofoncology.org\)](#))
9. NCCN Kidney cancer 2023 ([kidney.pdf \(nccn.org\)](#))
10. Clin Genitourin Cancer 2021, Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526329/>)
11. Globocan România 2020 ([642-romania-fact-sheets.pdf \(iarc.fr\)](#))

Report finalizat in data de: 23.08.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu