MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: *Keytruda este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1*

Data depunerii dosarului	**23.03.2026**
Numărul dosarului	**21314**

Adăugarea unei categorii de pacienți reprezentată de:
adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 și <10

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Pembrolizumabum

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

1.3. Cod ATC: L01FF02

1.4. Data eliberării APP: 17.07.2015

1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Nederland

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută

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

Forma farmaceutică	*concentrat pentru soluţie perfuzabilă*
Concentrație	*25 mg/ml*
Calea de administrare	*perfuzie intravenoasă*
Mărimea ambalajului	*cutie cu 1 flac. din sticlă transparentă x 4 ml concentrat (100 mg pembrolizumab)*

1.8. Preț aprobat conform OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA per ambalaj	*12.417,75 lei*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*12.417,75 lei*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Keytruda

Keytruda este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1.

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 apariţia toxicităţii inacceptabile (și până la durata maximă a tratamentului, dacă este specificată pentru o indicație).

Grupe speciale de pacienți

- ***Vârstnici:*** *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu vârsta ≥ 65 ani.*
- ***Insuficienţă renală****: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu Keytruda nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.*

- ***Insuficienţă hepatică:*** *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu Keytruda nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.*

Mod de administrare: *Keytruda concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat exclusiv utilizării intravenoase. Keytruda concentrat pentru soluție perfuzabilă nu este indicat administrării subcutanate. Forma farmaceutică intravenoasă a Keytruda nu trebuie administrată sub forma unei injecţii intravenoase rapide sau în bolus. La administrarea Keytruda ca parte a unei asocieri cu chimioterapie intravenoasă, Keytruda trebuie administrat primul.*

Contraindicaţii: Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1. din RCP.

Mecanism de acţiune: Keytruda este un anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate și blochează interacțiunea acestuia cu liganzii PD-L1 şi PD-L2. Receptorul PD-1 este un reglator negativ al activității celulelor T, care s-a dovedit a fi implicat în controlul răspunsurilor imune ale celulelor T. Keytruda potențează răspunsurile celulelor T, inclusiv răspunsurile anti-tumorale, prin blocarea legării PD-1 de PD-L1 și PD-L2, care sunt exprimate în celulele ce prezintă antigenul și pot fi exprimate de tumori sau alte celule din micromediul tumoral.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Compania Merck Sharp & Dohme România SRL, reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, a solicitat evaluarea dosarului Keytruda cu indicația terapeutică: ,,*Keytruda este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1”* prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare -,,*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate,,* respectiv adăugarea unei noi categorii de pacienți, reprezentată de **adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 și <10.**

2. STATUTUL DE COMPENSARE ACTUAL AL DCI PEMBROLIZUMABUM CU INDICAȚIA CARE VIZEAZĂ ADENOCARCINOMUL GASTRIC SAU AL JONCȚIUNII GASTRO-ESOFAGIENE

În prezent, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este inclus în HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind poziționat la nr. 119 din cadrul **P3: Programul naţional de oncologie** din Secţiunea C2

,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc" parte a Sublistei C ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%". Medicamentul are alocate simbolurile „**1Ω".

Protocolul de prescriere în regim de rambursare pentru DCI Pembrolizumabum este inclus în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare și este redat pentru indicația care vizează adenocarcinomul gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene în cele ce urmează:

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

11. CARCINOM GASTRIC Şi JONCŢIUNE GASTRO-ESOFAGIANĂ (face obiectul unui contract cost volum)

I. Indicaţie

Pembrolizumabum este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină şi săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncţiunii gastro-esofagiene HER2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS (Combined Positive Score) ≥ 10.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- *Adulţi cu vârsta de 18 ani sau peste.*
- *Adenocarcinom gastric sau al joncţiunii gastro-esofagiene HER2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic (stabilit imagistic şi clinic), cu expresie PD-L1 cu un CPS ≥ 10.*
- *Sunt eligibili şi pacienţii care au recidivat la peste 6 luni de la încheierea tratamentul neoadjuvant/adjuvant.*
- *Indice al statusului de performanţă ECOG 0-2.*
- *Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere).*

Pacienţii la care a fost administrat anterior pembrolizumabum (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil (care nu au prezentat boală progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumabum), pot beneficia de continuarea tratamentului.

III. Criterii de excludere

- *Carcinom scuamos sau nediferenţiat.*
- *Expresie PD-L1 cu un CPS < 10.*
- *HER2 pozitiv.*
- *Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.*
- *Sarcină.*
- *Alăptarea: decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie de a nu începe tratamentul cu pembrolizumabum trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumabum pentru mamă.*

În cazul următoarelor situaţii: metastaze active la nivelul SNC, status de performanţă ECOG > 2, infecţie HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstiţială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alţi anticorpi monoclonali, pacienţii cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienţii cu infecţii active, după o evaluare atentă a riscului potenţial crescut, tratamentul cu pembrolizumabum poate fi utilizat la aceşti pacienţi, dacă medicul curant consideră că beneficiile depăşesc riscurile potenţiale, iar pacientul a fost informat în detaliu.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- *Evaluarea clinică şi imagistică pentru determinarea stadiului avansat-metastatic al cancerului gastric sau de joncţiune gastro-esofagienă (Erată G&G: gastro-esofagiană).*
- *Confirmarea histologică a diagnosticului.*
- *Determinarea expresiei PD-L1.*
- *Determinarea expresiei HER2.*
- *Evaluarea biologică: va conţine analizele recomandate de către medicul curant (în funcţie de starea pacientului şi de posibilele co-morbidităţi existente).*

Doza:

Doza recomandată de pembrolizumabum la adulţi este fie de 200 mg la interval de 3 săpămâni (Erată G&G: săptămâni), fie de 400 mg la interval de 6 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Durata tratamentului cu săruri de platină poate fi limitată la 6 cicluri. Pembrolizumabum se administrează înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

Tratamentul cu pembrolizumabum şi chimioterapie continuă până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni, urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

Atunci când pembrolizumabum este administrat în asociere cu chimioterapia, se va consulta RCP pentru componentele respective ale tratamentului asociat, înainte de iniţierea tratamentului.

Modificarea dozei:

• Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.

• În funcţie de gradul de severitate al reacţiei adverse administrarea pembrolizumabum poate fi amânată şi administraţi (sistemic) corticosteroizi.

• Administrarea pembrolizumabum poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumabum, dacă intensitatea reacţiei adverse este redusă la grad ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

• Administrarea pembrolizumabum trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 3 sau în cazul apariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun de grad 4

Pentru pacienţii cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puţin şi care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumabum poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt definitiv. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituţie hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţa renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizumabum nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

Insuficienţa hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Tratamentul cu pembrolizuamb nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

V. Monitorizarea tratamentului

• Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).

• Pentru a confirma etiologia reacţiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.

• Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant.

VI. Efecte secundare

Managementul efectelor secundare mediate imun imun - a se vedea subpct. VI de la pct. 1 cancer pulmonar

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

• Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral putemic (Erată G&G: puternic). În astfel de cazuri nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică după 4 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.

• Tratamentul cu pembrolizumabum trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse mediată imun severă (grad 3), cât şi în cazul primei apariţii a unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol (grad 4) - pot exista excepţii de la această regulă, în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

• Decizia medicului sau a pacientului.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală".

3. CREAREA ADRESABILITĂŢII PENTRU PACIENŢI

Aproximativ 60% dintre persoanele cu cancer gastric nu sunt eligibile pentru terapie cu intenție curativă (intervenția chirurgicală) din cauza stadiului avansat al bolii și/ sau prezenței unor comorbidități.

În ghidurile NCCN și ESMO scopul terapiei pentru cancerul gastric nerezecabil sau metastatic este de a ameliora simptomele și de a întârzia progresia cu cel mai bun standard de îngrijire/îngrijiri paliative cu sau fără terapie sistemică sau chimioterapie și iradiere.

Abordarea terapeutică pentru cancerul gastric avansat depinde de statusul de performanta și de tratamentul anterior al pacienților și, de obicei, implică eforturi coordonate din partea unei echipe multidisciplinare. Terapia sistemică poate fi oferită în plus față de terapia paliativă/cel mai bun standard de îngrijire pentru pacienții cu status de performanță bun (scor Karnofsky de performanță ≥60% sau scor ECOG de performanță ≤2).

Terapiile care vizează inhibarea receptorilor PD-L1 au produs rezultate încurajatoare în tratamentul pacienților cu cancer gastric avansat sau metastatic care prezintă exprimare de PD-L1. Nivolumab este aprobat pentru tratamentul de prima linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric, esofagian avansat, JGE sau metastatic HER2-negativ. Cu toate acestea, aprobarea UE este limitată la populația de pacienți CPS≥5.

Aproximativ 18% dintre pacienții cu diagnostic de cancer gastric avansat sau metastatic, HER2 negativ, prezintă exprimare PD-L1, pentru intervalul CPS între 1 și 5.

Aproximativ 25% dintre pacienții cu diagnostic de cancer gastric avansat sau metastatic, HER2 negativ, prezintă exprimare PD-L1, pentru intervalul CPS între 5 și 10.

Supraviețuirea la 5 ani în cazul cancerului gastric metastatic este relativ scăzută, rata de supraviețuire fiind estimată la 5,5%.

Referitor la terapia cu DCI Pembrolizumabum, în România, în prezent au acces la terapia cu Keytruda doar pacienții adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, in asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină.

Însă 43% dintre pacienții cu cancer gastric cu expresie PD-L1 și CPS ≥ 1 și <10 necesită opțiuni de tratament.

Pentru aceștia, terapia cu pembrolizumab s-a dovedit a fi eficace, conform rezultatelor studiului clinic de fază III KEYNOTE-859. Acest studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, a evaluat eficacitatea

terapiei cu pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină la pacienții cu adenocarcinom gastric sau al JGE HER2-negativ, avansat, indiferent de statusul expresiei PD-L1, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala metastatică. Studiul care a inclus 1579 de pacienți.

Tratamentul neoadjuvant și/sau adjuvant anterior a fost permis în cazul în care a fost finalizat cu cel puţin 6 luni înainte de randomizare. Pacienții cu o boală autoimună care a necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anteriori tratamentului, cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare sau pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai punctelor de control ale sistemului imunitar nu au fost eligibili.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 (CPS ≥ 1 sau < 1), schema de chimioterapie (5-FU împreună cu cisplatină [FP] sau capecitabină împreună cu oxaliplatină [CAPOX]) și regiunea geografică (Europa/Israel/America de Nord/Australia, Asia sau Restul Lumii).

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) în unul din următoarele brațe de tratament; toate medicamentele de studiu, cu excepția capecitabină oral, au fost administrate în perfuzie intravenoasă la fiecare ciclu de tratament de 3 săptămâni:

• Pembrolizumab 200 mg, chimioterapie combinată selectată de către investigator, cu cisplatină 80 mg/m^2 și 5-FU 800 mg/m^2/ zi timp de 5 zile (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m^2 și capecitabină 1 000 mg/m^2 de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX), timp de până la 35 cicluri.

Durata tratamentului cu cisplatină sau oxaliplatină a putut fi limitată la 6 cicluri, conform ghidurilor locale naționale.

Pembrolizumab a fost administrat înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

• Placebo, chimioterapie combinată selectată de către investigator, cu cisplatină 80 mg/m^2 și 5-FU 800 mg/m^2 și zi timp de 5 zile (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m^2 și capecitabină 1 000 mg/m^2 de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX), timp de până la 35 cicluri. Durata tratamentului cu cisplatină sau oxaliplatină a putut fi limitată la 6 cicluri, conform ghidurilor locale naționale. Placebo a fost administrat înainte de chimioterapie în Ziua 1 a fiecărui ciclu.

Tratamentul cu pembrolizumab și chimioterapie sau placebo și chimioterapie a continuat până la confirmarea progresiei bolii definită pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1, până la apariţia toxicității inacceptabile sau o perioadă de maxim 24 luni.

Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 6 saptămâni.

În rândul celor 1579 pacienți din KEYNOTE-859, 1235 (78%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1.

Statusul PD-L1 a fost determinat utilizând testul PD-L1 IHC 22C3 pharmDx.

Caracteristicile inițiale ale celor 1235 pacienți cu expresia tumorală PD-L1 cu un CPS ≥ 1 au inclus: vârsta mediană de 62 ani (interval: 24 până la 86), 40% cu vârsta de 65 ani sau peste; 70,4% bărbați; 55,5% de rasă caucaziană; 33,1% asiatici; 36,5% cu status de performanță ECOG de 0 și 63,5% cu status de performanță ECOG 1. Dintre pacienți, 96% au avut boală metastatică (stadiul IV) și 4% au avut boală locală avansată nerezecabilă. 5% (n=66) dintre pacienți au avut tumori cu status MSI-H. 86% dintre pacienți au primit CAPOX.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea globală (SG).

Criteriile secundare suplimentare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), rata de răspuns obiectiv (RRO) și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG (RR 0,78; IÎ 95% 0,70 - 0,87; Valoarea p < 0,0001), SFP (RR 0,76; IÎ 95% 0,67 - 0,85; Valoarea p < 0,0001) și RRO (51% [IÎ 95% 47,7 - 54,8] comparativ cu 42% [IÎ 95% 38,5 - 45,5]; Valoarea p 0,00009) la pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie, comparativ cu administrarea placebo în asociere cu chimioterapie, în cadrul populației generale.

Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost 12 luni (interval: 0,1 până la 45,9 luni).

Tabel nr. 1 Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-859, pentru pacienții cu expresia PD-L1 (CPS ≥ 1)

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab Chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină n=618	Placebo Chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină n=617
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	464 (75%)	526 (85%)
Durata mediană exprimată în luni* (IÎ 95%)	13,0 (11,6 - 14,2)	11,4 (10,5 - 12,0)
Risc relativ† (IÎ 95%)	0,74 (0,65 - 0,84)	
Valoarea p‡	< 0,0001	
SFP		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	443 (72%)	483 (78%)
Durata mediană exprimată în luni* (IÎ 95%)	6,9 (6,0 - 7,2)	5,6 (5,4 - 5,7)
Risc relativ† (IÎ 95%)	0,72 (0,63 - 0,82)	
Valoarea p‡	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO§ % (IÎ 95%)	52% (48,1 - 56,1)	43% (38,7 - 46,6)
Răspuns complet	10%	6%
Răspuns parțial	42%	37%
Valoarea p¶	0,00041	
Durata răspunsului		
Durata mediană exprimată în luni* (interval)	8,3 (1,2+ - 41,5+)	5,6 (1,3+ - 34,2+)
% cu durata ≥ 12 luni*	41%	26%

*** Pe baza estimării Kaplan-Meier † Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional ‡ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat § Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial ¶ Valoarea p unilaterală pe baza metodei stratificate a lui Miettinen și Nurminen**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Figura nr. 1 Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-859, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)

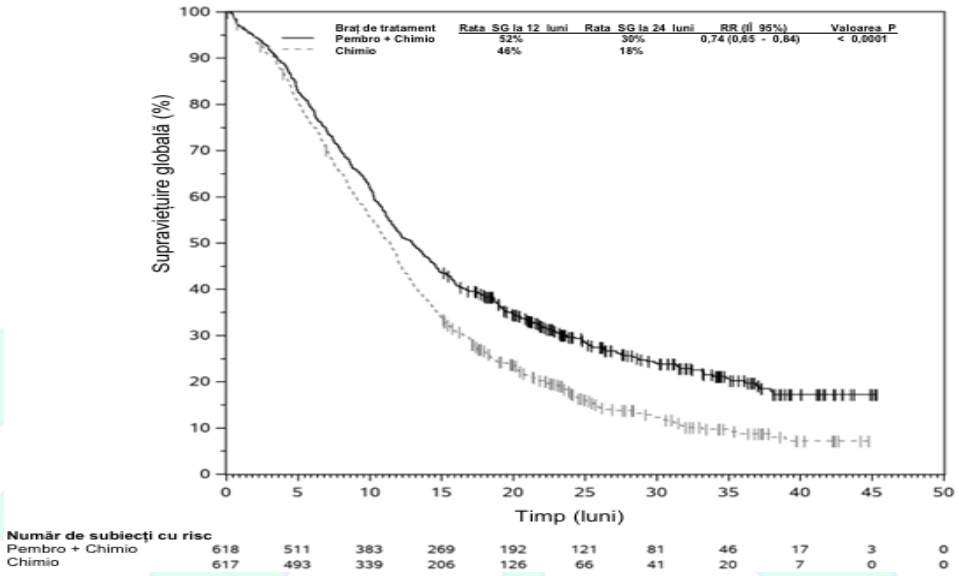
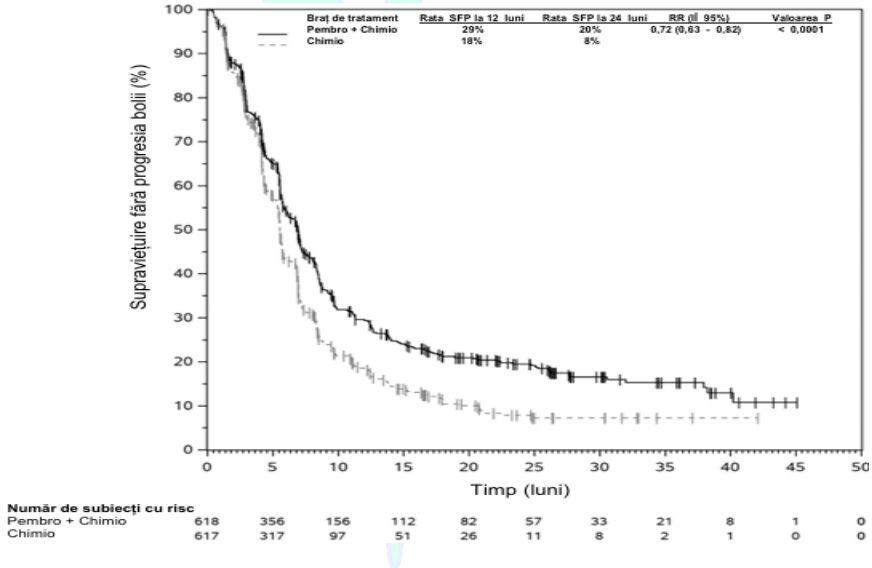


Figura nr. 2 Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-859, în cazul pacienților cu expresie PD-L1 (CPS ≥ 1)



O analiză a fost efectuată în KEYNOTE-859 la pacienții ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 până la < 10 sau CPS ≥ 10, în ambele brațe.

Tabel nr. 2 Rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1 în studiul KEYNOTE-859

Criteriu final de evaluare	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere n=337	Chimioterapie n=345	Tratament cu pembrolizumab administrat în asociere n=279	Chimioterapie n=272
	CPS ≥ 1 până la < 10		CPS ≥ 10	
RR SG (IÎ 95%)	0,83 (0,70 - 0,98)*		0,65 (0,53 - 0,79)†	
RR SFP (IÎ 95%)	0,83 (0,70 - 0,99)*		0,62 (0,51 - 0,76)†	
RRO§ (IÎ 95%)	45% (39,7 - 50,6)	42% (37,0 - 47,7)	61% (54,6 - 66,3)	43% (37,1 - 49,1)

* Riscul relativ (tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului nestratificat Cox al riscului proporţional
† Riscul relativ (tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporţional
§Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Siguranţa terapiei cu pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie versus placebo și chimioterapie a fost investigată la pacienții adulți cu adenocarcinom gastric sau de JGE nerezecabil și netratați anterior, cu hiperexpresie de HER2 negativă, în studiul KEYNOTE 859, un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, controlat placebo.

Tratamentul cu pembrolizumab în asociere cu chimioterapie a fost continuat timp de maximum 24 de luni.

Numărul de evenimente adverse fatale legate de medicație a fost mai mic în grupul pembrolizumab cu chimioterapie (8 pacienți, 1,0%) comparat cu grupul placebo cu chimioterapie (16 pacienți, 2,0%).

Procentajul de evenimente adverse între cele 2 grupuri a fost similar (98,9% în grupul pembrolizumab față de 98% în cel placebo) și în ce privește procentajul evenimentelor adverse legate de tratament (95,7% în grupul pembrolizumab față de 93,5% în cel placebo).

Cele mai frecvente evenimente adverse legate de tratamentul cu Keytruda au fost greața, diareea și anemia.

32,7% dintre pacienții din grupul pembrolizumab cu chimioterapie au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, față de când doar 25,9% în grupul pacebo cu chimioterapie.

Observație SETS

Medicamentul cu DCI Pembrolizumabum a fost evaluat de către SETS, în acord cu prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru indicația menționată la punctul 1.9. Evaluarea a fost finalizată prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, ca urmare a depunerii dosarului cu nr. 39650 în data de 16.12.2024. Conform informațiilor publicate în Raportul de evaluare întocmit de SETS pentru medicamentul pembrolizumab, datele de eficacitate din studiul KEYNOTE-859 pentru subpopulația CPS ≥ 1 (care a reprezentat 78% din populația ITT) obținute (la data cut-off din 3 octombrie 2022), au demonstrat superioritatea Keytruda în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină

și fluoropirimidină față de chimioterapia în monoterapie în ceea ce privește obiectivul primar de eficacitate, supraviețuirea globală:

• în populația CPS ≥ 10: HR = 0,65 (IC 95% [0,53; 0,79]; p<0,0001), cu o diferență în supraviețuirea globală mediană de + 3,9 luni în favoarea pembrolizumab + chimioterapie;

• în populația CPS ≥ 1: HR = 0,74 (IC 95% [0,65; 0,84]; p<0,0001) cu o diferență în supraviețuirea globală mediană de + 1,6 luni în favoarea pembrolizumab + chimioterapie;

• în populația globală de studiu: HR = 0,78 (IC 95% [0,70; 0,87]; p < 0,0001) cu o diferență în supraviețuirea globală mediană de + 1,4 luni în favoarea pembrolizumab + chimioterapie.

Cu toate că evidențele au sugerat o amploare limitată a beneficiului pentru obiectivul primar supraviețuirea globală, respectiv o creștere de aproximativ 2 luni a supraviețuirii globale pentru subpopulația cu CPS ≥ 1, aceasta ar putea fi considerată semnificativă din punct de vedere clinic, având în vedere că speranța de viață actuală la această populație de pacienți este foarte redusă.

Experții clinicieni au considerat că adăugarea pembrolizumab la chimioterapie reprezintă un progres terapeutic datorită rezultatelor favorabile (pentru supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresia bolii) demonstrate în studiul KEYNOTE-859, în special pentru pacienții cu tumori HER2-negative care exprimă PD-L1 cu un CPS de 1 până la 4.

În ceea ce privește obiectivele secundare de eficacitate:

- în populația cu CPS ≥ 1, supraviețuirea mediană fără progresie (PFS) a fost de 6,9 luni (IC 95% [6,0; 7,2]) în grupul pembrolizumab + chimioterapie față de 5,6 luni (IC 95% [5,4; 5,7]) în grupul cu chimioterapie în monoterapie, adică un câștig absolut de 1 luni pentru grupul chimioterapie + pembrolizumab;

- în populația cu CPS ≥ 10, mediana PFS a fost de 8,1 luni (IC 95% [6,8; 8,5]) în grupul pembrolizumab + chimioterapie față de 5,6 luni (IC 95% [5,4; 6,7]) în grupul cu chimioterapie în monoterapie, adică un câștig absolut de +2,5 luni în favoarea pembrolizumab + chimioterapie.

4. DOVADA COMPENSĂRII ÎN ŢĂRILE UE ŞI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 18 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Malta, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. CONCLUZII

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă cu indicația ,,*Keytruda este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1”* **îndeplinește** prevederile legislative privind adăugarea unei noi categorii de pacienţi, reprezentată de ,,*adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 și <10”.*

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum, DC Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă și indicația terapeutică: ”*Keytruda este indicat în asociere cu chimioterapie care conţine fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥* 1” astfel încât terapia cu pembrolizumab să fie rambursată și pentru categoria de pacienți ,,*adulţi cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 și <10”.*

Bibliografie:

1. RCP KEYTRUDA https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260619170215/anx_170215_ro.pdf
2. Ord.MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
3. Ord.MS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. Ord.MS/CNAS nr. 564/499 cu modificările și completările ulterioare
5. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
6. EPAR Keytruda https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0135-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Raport de evaluare al tehnologiei Keytruda https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/39650_2024_Keytruda_Pembrolizumabum.pdf

Raport finalizat in data de: 24.07.2026

Șef Serviciu SETS

Octavian MATEI