



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

*INDICAȚIE: este indicat în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulți*

Data depunerii dosarului

17.07.2024

Numărul dosarului

23068

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: *Forma farmaceutică: soluție, 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. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 979/30.09.2024

<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>13222,45</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>13222,45</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulți.

### 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, NSCLC sau RCC, KEYTRUDA trebuie administrat până la recurența bolii, apariția toxicității inacceptabile sau pentru o durată de până la un an.**

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu KEYTRUDA ca neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, pentru o perioadă de 4 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 2 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă, sau până la apariția toxicității inacceptabile, urmat de tratament adjuvant cu KEYTRUDA în monoterapie pentru o perioadă de 13 doze a 200 mg la interval de 3 săptămâni sau 7 doze a 400 mg la interval de 6 săptămâni sau până la recurența bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pacienților care prezintă progresia bolii care împiedică intervenția chirurgicală definitivă sau apariția toxicității inacceptabile legată de administrarea KEYTRUDA ca tratament neoadjuvant în asociere cu chimioterapie, nu trebuie să li se administreze KEYTRUDA în monoterapie ca tratament adjuvant.

#### *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. 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 SETS

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 asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulți”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

### **NSCLC în stadiul incipient – prezentare, management și tratament**

Cancerul pulmonar reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni maligne din lume, cu o incidență globală estimată la 2,2 milioane în 2020 și 1,8 milioane de decese asociate. În UE, cancerul pulmonar este a doua cea mai frecventă tumoare la bărbați și a treia la femei, fiind în același timp prima cauză de mortalitate cauzată de cancer la bărbați și a doua la femei. În UE în 2020, incidența estimată este de peste 300.000 de cazuri, iar mortalitatea estimată în jur de 250.000.

NSCLC reprezintă aproximativ 85% dintre toate cancerurile pulmonare, cele mai frecvente subtipuri histologice fiind adenocarcinomul și carcinomul cu celule scuamoase. Au fost identificate mai multe modificări genomice, definind diferite subtipuri moleculare de NSCLC, pentru unele dintre acestea terapiile țintite fiind disponibile. La momentul diagnosticului, aproximativ 9% dintre pacienți au boală în stadiul I, 4% stadiul II, 27% stadiul III și 63% sunt în stadiul IV, conform ediției a 8-a a stadializării cancerului pulmonar UICC/IASLC. Pacienții cu boală clinică în stadiul IIIA și stadiul IIIB reprezintă fiecare 12% dintre pacienții cu NSCLC.

Conform ghidurilor internaționale, pentru pacienții cu NSCLC stadiul I până la IIIA, rezecția chirurgicală este tratamentul standard, care include lobectomie, pneumonectomie și diseecția/prelevarea de ganglioni mediastinali, în funcție de amploarea bolii și de rezerva cardiopulmonară a pacientului. Pacienții cu boală în stadiul IIIB sunt considerați potențial operabili dacă metastazele sunt limitate la ganglionii limfatici N2. În practică, mai puțin de 10% dintre pacienții cu boală clinică în stadiul IIIB sunt supuși unei intervenții chirurgicale. Ratele OS (supraviețuirea generală) pe 5 ani pentru pacienții cu NSCLC tratați chirurgical variază de la aproximativ 55% în general în stadiul I până la 20% în stadiul IIIA.

*Chimioterapie adjuvantă* ar trebui să fie oferită pacienților cu NSCLC rezecat în stadiul IIB și III și poate fi luată în considerare la pacienții cu T2bN0, stadiul IIA rezecat tumora primară > 4 cm, deoarece a dus la o îmbunătățire globală absolută de 5% a DFS (supraviețuirea fără boală) și OS. Este de preferat să se administreze până la 4 cicluri de asocieri cu două medicamente cu cisplatină, cisplatină-vinorelbina fiind regimul cu cele mai multe date disponibile.

Pentru pacienții ale căror tumori prezintă deleții ale exonului 19 EGFR sau mutații de substituție ale exonului 21 L858R, osimertinib este aprobat și indicat ca tratament adjuvant după stadiul de rezecție completă a tumorii IB-III A.

Studiul recent IMpower010 care a evaluat anticorpul anti-PD-L1 atezolizumab, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a DFS în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere, atunci când este administrat ca



terapie adjuvantă după intervenții chirurgicale și chimioterapie la subiecții cu NSCLC în stadiul II-IIIa (AJCC a 7-a ed.) (în general și cu PD-L1  $\geq 1\%$ ). Rezultatele studiului s-au finalizat cu aprobarea FDA (oct. 2021) și EMA (iunie 2022) a medicamentului Tecentriq ca tratament adjuvant după intervenții chirurgicale și chimioterapie pe bază de platină pentru pacienții adulți cu NSCLC ale căror tumori exprimă PD-L1  $\geq 1\%$  și respectiv,  $\geq 50\%$ . La o analiză intermediară pre-planificată pentru DFS cu o durată mediană de urmărire a supraviețuirii de 32 de luni, HR a fost de 0,66 (IC 95% 0,50, 0,88) în populația cu stadiul II-IIIa PD-L1  $\geq 1\%$  (mediana NE vs. 35,3 luni, rata 2y-DFS 74,6% față de 61%).

Studiul KEYNOTE-091 a arătat că tratamentul adjuvant cu pembrolizumab în monoterapie oferă o îmbunătățire semnificativă statistic a DFS comparativ cu placebo la subiecții cu NSCLC în stadiul IB (T2a  $\geq 4$  cm), II și IIIa (AJCC a 7-a ed.) după rezecția completă +/- adjuvant chimioterapie. La a doua analiză intermediară pre-planificată, cu durata mediană de urmărire de 35,6 luni, DFS HR a fost de 0,76 (95% CI 0,63–0,91), cu DFS mediană de 53,6 față de 42 de luni. Rata DFS pe 2 ani a fost de 67% față de 59%. Pe baza rezultatelor studiului KEYNOTE-091, pembrolizumab a fost aprobat de FDA în ianuarie 2023 și în UE în octombrie 2023, ca tratament adjuvant după rezecție și chimioterapie pe bază de platină pentru pacienții adulți cu stadiul IB (T2a  $\geq 4$  cm), II sau IIIa NSCLC.

În prezent sunt în desfășurare alte studii de fază 3 care explorează anti-PD(L)1 în stadiul adjuvant al NSCLC (CCTC-BR31 și MERMAID-1 și -2 cu durvalumab, ANVIL cu nivolumab).

*Chimioterapia neoadjuvantă* nu a fost evaluată la fel de amplu ca cea postoperatorie. O meta-analiză a 15 studii controlate randomizate a arătat că chimioterapia neoadjuvantă îmbunătățește semnificativ OS și RFS (supraviețuirea fără recidivă) în NSCLC rezecabil în comparație cu intervenția chirurgicală în monoterapie. Beneficiul chimioterapiei preoperatorii este în general similar cu cel obținut cu chimioterapia postoperatorie, cu rate de supraviețuire similare. Chimioterapia preoperatorie poate oferi beneficii, cum ar fi dimensiunea redusă a tumorii și operabilitatea crescută. În plus, în contextul postoperator, comorbiditățile și recuperarea incompletă după intervenție chirurgicală pot face dificil de tolerat chimioterapia.

Recent, tratamentul neoadjuvant cu nivolumab plus chimioterapie a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a EFS (supraviețuirea fără evenimente) și pCR (rata răspunsului patologic complet) comparativ cu chimioterapia în monoterapie în studiul CheckMate-816. Pe baza analizei intermediare prespecificate a EFS la o urmărire mediană de 29,5 luni, DFS HR a fost 0,63 (97,38%CI 0,43, 0,91), EFS mediană 31,6 vs 20,8 luni, rata EFS la 2 ani 63,8% vs 45,3%. La analiza finală pentru pCR, aceasta a fost de 24% față de 2,2%. Studiul a condus la aprobarea FDA în martie 2022 a nivolumab în asociere cu dubletul chimioterapic pe bază de platină la pacienții adulți cu NSCLC rezecabil (tumori  $\geq 4$  cm sau ganglioni pozitivi) în context neoadjuvant. Opdivo în asociere cu chimioterapia pe bază de platină ca tratament neoadjuvant a fost aprobat ulterior în UE în iunie 2023, dar limitat la tumorile cu expresie PD-L1  $\geq 1\%$ .

*Terapia neoadjuvantă/adjuvantă (perioperatorie)*

În prezent, nu există terapii aprobate pentru schemele de tratament neoadjuvant/adjuvant pentru NSCLC în stadiul incipient.

Totuși, această strategie este investigată în prezent în studiile clinice cu medicamente anti-PD(L)1. Studiul de fază 2 NADIM II a arătat o PFS mai lungă pe o perioadă de 24 de luni (67,3% vs 52,6%; HR 0,56, 95%CI 0,28, 1,15) și OS pentru 24 de luni (85,3% vs 64,8%; HR 0,37, 95% CI 0,914, 0,914%) pentru nivolumab neoadjuvant în asociere cu carboplatină/paclitaxel urmat de nivolumab adjuvant comparativ cu chimioterapia neoadjuvantă în monoterapie.

Recent, studiul dublu-orb de fază III AEGEAN care evaluează durvalumab neoadjuvant + chimioterapie urmată de intervenție chirurgicală și durvalumab adjuvant la pacienții cu NSCLC rezecabil (stadiul II-IIIB[N2]; AJCC 8th ed) a fost raportat că și-a îndeplinit obiectivele primare ale pCR ( 17,2% vs 4,3%) și EFS (HR 0,68, 95%CI 0,53-0,88, mediana EFS NR vs 25,9 luni) la prima analiză intermediară planificată după o urmărire mediană a EFS de 11,7 luni.

Rezultate pozitive au fost raportate și pentru strategia perioperatorie neoadjuvant nivolumab + chimioterapie urmată de intervenție chirurgicală și nivolumab adjuvant (nivolumab + chimioterapie/nivolumab) în faza III Checkmate-77T la analizele sale intermediare prespecificate (EFS HR 0,58 [0,42–0,81]. ]; P = 0,00025, mediana neatinsă [28,9 luni–neatinsă] vs 18,4 luni [13,6–28,1]). Alte studii clinice care explorează strategia perioperatorie sunt în curs de desfășurare (de exemplu, Impower030 cu atezolizumab).

Recomandările ghidurilor europene ESMO 2021 și a ghidurilor americane NCCN 2024 actualizate de tratament al NSCLC rezecabil în stadiul incipient și local avansat sunt prezentate schematic în figurile 1 și 2.

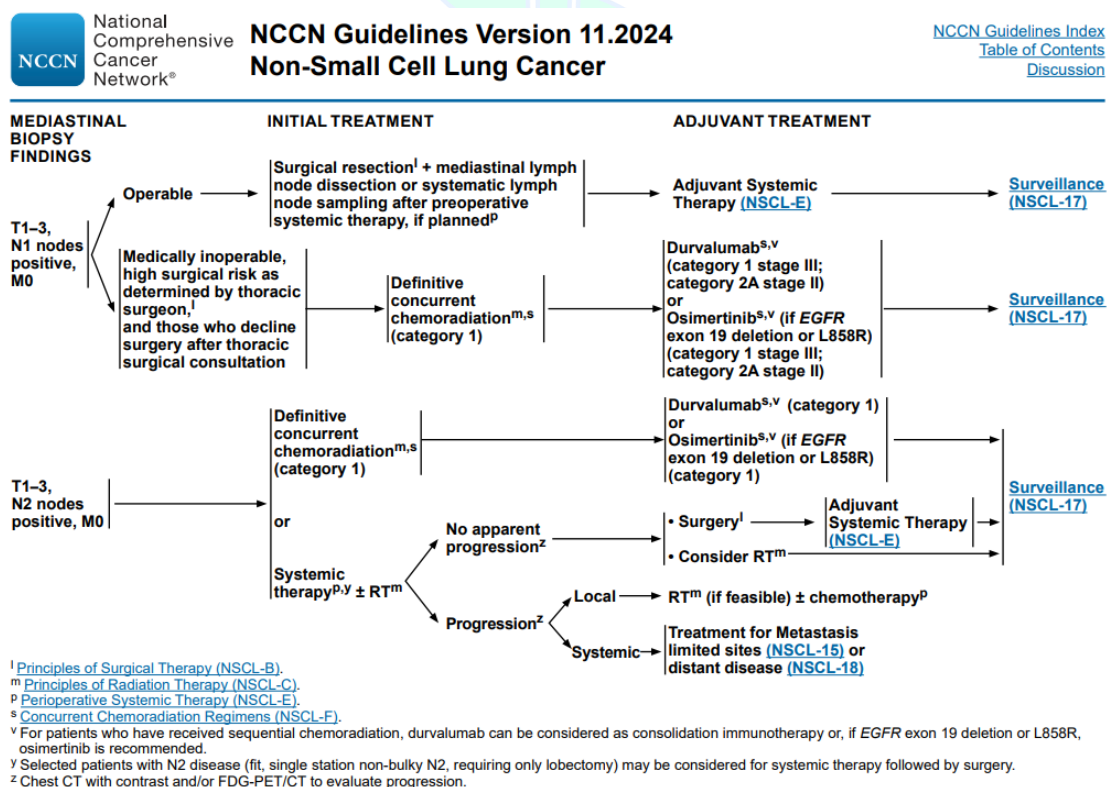
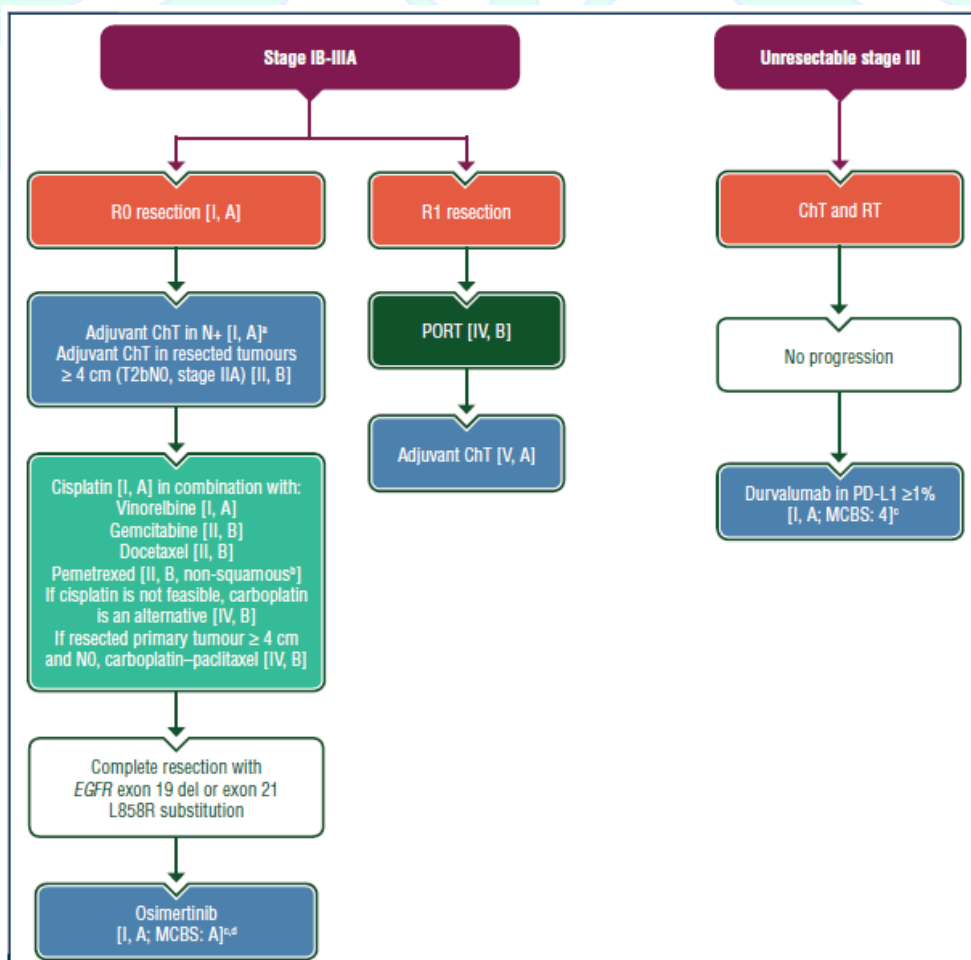


Figura 1. Ghidurile NCCN 2024 de tratament al NSCLC operabil, stadiile IB-IIIa, IIIB [T3, N2]

Ghidurile NCCN 2024 fac următoarele recomandări pentru **terapia sistemică perioperatorie** :

- Toți pacienții trebuie evaluați pentru terapia preoperatorie, cu o considerație puternică pentru un inhibitor al punctului de control imunitar + chimioterapie pentru acei pacienți cu tumori  $\geq 4$  cm sau ganglioni pozitivi și fără contraindicații pentru inhibitorii punctelor de control imunitare;
- În cazul pacienților care nu sunt candidați pentru tratamentul neoadjuvant cu inhibitori ai punctelor de control imunitare, sunt recomandate asocierile chimioterapice de săruri de platină cu docetaxel/vinorelbina/pemetrexed/etoposid/gemcitabină. Ghidurile fac aceleași recomandări chimioterapice și în cazul terapiei adjuvante.
- Terapiile sistемice de tratament după rezecția chirurgicală sunt recomandate în funcție de diagnosticul molecular/biomarkeri: Alectinib, Osimertinib, Atezolizumab, Pembrolizumab, Durvalumab și Nivolumab.



**Figura 2. Ghidurile ESMO 2021 - Algoritmul de tratament sistemic pentru NSCLC în stadiul incipient (stadiul IB-III A) și nerezecabil local avansat (stadiul III)**

Ghidurile ESMO 2021 fac recomandări pentru tratamentul adjuvant al NSCLC rezecabil în stadiul incipient IB-III A cu chimioterapie pe bază de săruri de platină (cisplatin sau carboplatin ca alternativă) în asociere cu



vinorelbina/gemcitabina/docetaxel sau pemetrexed, iar în cazul tumorilor primare  $\geq 4$  cm se recomandă carboplatin-paclitaxel.

Ca terapie țintită adjuvantă, Osimertinib este indicat pentru tratamentul adjuvant după rezecția completă a tumorii la pacienții adulți cu NSCLC IB-IIIa ale căror tumori prezintă deleții ale exonului 19 EGFR sau mutații de substituție ale exonului 21 L858R.

### **Eficacitate și siguranță clinică – KEYNOTE-671: Studiu controlat efectuat cu tratament neoadjuvant și adjuvant, la pacienții cu NSCLC rezecabil**

Eficacitatea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, administrat ca tratament neoadjuvant și continuat în monoterapie ca tratament adjuvant a fost investigată în KEYNOTE-671, un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat.

Criteriile cheie de eligibilitate au fost pacienții cu NSCLC netratat anterior și rezecabil, care prezintă risc crescut (stadiul II, IIIa sau IIIB (N2) conform stadializării AJCC ediția a 8-a) de recurență, indiferent de expresia tumorală PD-L1 utilizând kit-ul PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. Testarea pentru aberațiile genomice tumorale sau factorii oncogeni nu a fost obligatorie pentru înrolare. Următoarele criterii de selecție definesc pacienții cu risc crescut de recurență care sunt incluși în indicația terapeutică și reflectă **populația de pacienți cu stadiul II – IIIB (N2)**, conform sistemului de stadializare ediția a 8-a: dimensiunea tumorală  $> 4$  cm; sau tumori de orice dimensiune care sunt însoțite fie de statusul N1, fie de statusul N2; sau tumori care invadează structurile toracice (invadează direct pleura parietală, peretele toracic, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală, pericardul parietal, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina); sau tumori care implică o bronhie principală cu tumora  $> 4$  cm; sau tumori  $> 4$  cm care determină atelectazie obstructivă care se extinde până la hil; sau tumori cu nodul(i) separat/separați în același lob sau în lob ipsilateral diferit de cel în care se află cancerul pulmonar primar. În cazul în care a fost indicat, pacienții au efectuat radioterapie adjuvantă înainte de administrarea ca adjuvant a pembrolizumab sau placebo. Pacienții cu boală autoimună activă care au necesitat tratament sistemic în decurs de 2 ani anterior tratamentului sau cu o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. **Randomizarea a fost stratificată în funcție de stadiu (II, comparativ cu III), expresia tumorală PD-L1 (STP  $\geq 50\%$  sau  $< 50\%$ ), histologie (scuamos, comparativ cu non-scuamos) și regiunea geografică (Asia de Est, comparativ cu non-Asia de Est).**

Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Brațul de tratament A: pembrolizumab administrat ca neoadjuvant 200 mg în Ziua 1 în asociere cu cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> și fie pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> în Ziua 1, fie gemcitabina 1 000 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile timp de până la 4 cicluri. **După intervenția chirurgicală, pembrolizumab 200 mg a fost administrat la interval de 3 săptămâni timp de până la 13 cicluri.**





• Brațul de tratament B: placebo administrat ca neoadjuvant în Ziua 1 în asociere cu cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> și fie pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> în Ziua 1, fie gemcitabină 1 000 mg/m<sup>2</sup> în Zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile timp de până la 4 cicluri. După intervenția chirurgicală, placebo a fost administrat la interval de 3 săptămâni timp de până la 13 cicluri.

Toate medicamentele de studiu au fost administrate în perfuzie intravenoasă. **Tratamentul cu pembrolizumab sau placebo a continuat până la finalizarea tratamentului (17 cicluri), progresia bolii care a împiedicat intervenția chirurgicală definitivă, recurența bolii în faza adjuvantă, progresia bolii pentru cei la care nu s-au efectuat intervenții chirurgicale sau s-a efectuat rezecție incompletă și au intrat în faza adjuvantă sau apariția toxicității inacceptabile.** Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la momentul inițial, săptămâna 7 și săptămâna 13 în faza neoadjuvantă și în decurs de 4 săptămâni înainte de începerea fazei adjuvante. După începerea fazei adjuvante, evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 16 săptămâni până la sfârșitul anului 3, iar ulterior la interval de 6 luni.

*Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și supraviețuirea fără evenimente (SFE) evaluată de către investigator.* Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost rata răspunsului patologic complet (RCp) și rata răspunsului patologic major (Rpm), pe baza evaluării prin analiza patologică independentă oarbă (BIPR). Un număr total de 797 pacienți în KEYNOTE-671 au fost randomizați: 397 pacienți în brațul cu administrarea pembrolizumab și 400 în brațul cu administrarea placebo. Caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană de 64 ani (interval: 26 până la 83), 45% cu vârsta de 65 ani sau peste; 71% bărbați; 61% de rasă caucaziană, 31% asiatici și 2% de rasă neagră. **Un procent de 63% și 37% au avut status de performanță ECOG de 0, sau respectiv 1; 30% au avut boală în stadiul II și 70% au avut boală în stadiul III; 33% au avut STP ≥ 50% și 67% au avut STP < 50%; 43% au avut tumori cu histologie de tip scuamos și 57% au avut tumori cu histologie de tip non-scuamos; 31% au fost din regiunea Asia de Est.** Un procent de 4% dintre pacienți au avut mutații EGFR, iar la un procent de 66% statusul mutațional EGFR nu a fost cunoscut. Un procent de 3% dintre pacienți au avut translocării ALK, iar la un procent de 68% statusul translocational ALK nu a fost cunoscut. **Un procent de 81% dintre pacienții din brațul cu administrarea pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină au avut intervenție chirurgicală definitivă, comparativ cu 76% dintre pacienții din brațul cu administrarea chimioterapiei care conține săruri de platină.** Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale SG, SFE, RCp și Rpm pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de administrarea pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de administrarea numai a placebo. La o analiză intermediară pre-specificată (durata mediană a perioadei de monitorizare de 21,4 luni (interval: 0,4 până la 50,6 luni)), HR pentru SFE a fost de 0,58 (Î 95%: 0,46 - 0,72; p < 0,0001) pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de

administrarea pembrolizumab în monoterapie, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, urmată de administrarea numai a placebo. La momentul acestei analize, rezultatele privind SG nu erau definitive. Tabelul 1 prezintă criteriile cheie de evaluare a eficacității la o analiză intermediară pre-specificată, la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 29,8 luni (interval: 0,4 până la 62,0 luni).

**Tabelul nr.1: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-671**

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie/ Pembrolizumab n = 397	Placebo în asociere cu chimioterapie/ Placebo n = 400
<b>SG</b>		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	110 (28%)	144 (36%)
Durata mediană exprimată în luni* (IÎ 95%)	NR (NR - NR)	52,4 (45,7 - NR)
Risc relativ† (IÎ 95%)	0,72 (0,56 - 0,93)	
Valoarea p‡	0,00517	
<b>SFE</b>		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	174 (44%)	248 (62%)
Durata mediană exprimată în luni* (IÎ 95%)	47,2 (32,9 - NR)	18,3 (14,8 - 22,1)
Risc relativ† (IÎ 95%)	0,59 (0,48 - 0,72)	

\* Pe baza estimărilor Kaplan-Meier

† Pe baza modelului de regresie Cox cu tratamentul drept o covariată, stratificat în funcție de stadiu, expresia tumorală PD-L1, histologie și regiunea geografică

‡ Pe baza testului log-rank stratificat  
 NR = Nu a fost atinsă

### Toleranță

În general, profilul de siguranță al pembrolizumab cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant și apoi ca monoterapie în tratament adjuvant pare să fie în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al pembrolizumab și similar cu ceea ce s-a observat în baza de date pentru asocierile cu pembrolizumab. Profilul de siguranță al brațului cu pembrolizumab a fost comparat nefavorabil cu brațul placebo în faza adjuvantă. Cu toate acestea, incidența pacienților cu EA (incluzând și EA de gradul 3-5, EIG, decese) este în general mai mică în faza adjuvantă decât în faza neo-adjuvantă/chirurgicală. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță.

### **Importanța imunoterapiei perioperatorii pentru tratamentul NSCLC: o analiză și o meta-analiză (13)**

Acest studiu publicat în SageJournals 2024, a avut ca scop analiza eficacității și siguranței imunoterapiilor neoadjuvante și adjuvante (imunoterapii perioperative) pentru tratamentul NSCLC.

Studiul a inclus un total de 5850 de pacienți din 11 RCT și 6 studii cu un singur braț care au implicat terapii bazate pe inhibitori ai punctelor de control imunitare (ICI) neoadjuvante și/sau adjuvante. În ceea ce privește terapia neoadjuvantă, rata globală a complicațiilor după intervenție chirurgicală a ajuns la 35% (IC 95%, 0,21-0,49). S-au

obținut rate mai mari de răspuns patologic complet (OR = 7,83; 95% CI, 5,95-10,31; P < .001) și răspuns patologic major (OR = 5,13; 95% CI, 3,56-7,40; P < 1) la pacienții cu NSCLC rezecabil care au primit terapie neoadjuvantă cu ICI combinat cu chimioterapie, comparativ cu pacienții tratați numai cu chimioterapie. De notat, comparativ cu chimioterapia, ICI neoadjuvante combinate cu chimioterapie au îmbunătățit semnificativ supraviețuirea globală (OS) (HR = 0,65; 95% CI, 0,52-0,82; P < .001) și supraviețuirea fără evenimente (EFS) (HR = 5 9 0,5) 95% CI, 0,52-0,67 P < .001) la pacienții cu NSCLC rezecabil.

În ceea ce privește terapia adjuvantă, un risc mai scăzut de progresie a bolii sau de deces (HR = 0,78; 95% CI, 0,69-0,90; P < .001) a fost observat în grupul ICI adjuvant comparativ cu grupul cu chimioterapie adjuvantă în monoterapie. În ceea ce privește siguranța, imunoterapia perioperatorie combinată cu chimioterapia nu a crescut toxicitatea comparativ cu chimioterapia în monoterapie.

#### PRECIZARE SETS

Merck Sharp & Dohme România SRL a depus la dosar autorizația de desfășurare a studiului clinic Keynote 671 (Nr. EudraCT : 2017-001832-21), conform Protocolului nr. MK-3475-671, versiunea 01/11.04.2018 și raportul intermediar, care dovedesc desfășurarea acestui studiu pe teritoriul României.

Titlul studiului: **„A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)”** (Studiu de fază III, randomizat, dublu-orb cu dublet de chimioterapie +/- Pembrolizumab (MK-3475) ca terapie neoadjuvantă/adjuvantă la subiecții cu NSCLC rezecabil stadiile II, IIIA și NSCLC rezecabil stadiul IIIB (T3-4N2)).

Studiul se desfășoară în 11 centre din România și a inclus 14 pacienți români în brațul de tratament și 9 pacienți în brațul placebo. Finalizarea studiului este estimată pentru data de 29 iunie 2026 (7).

Rezultatele de eficacitate și siguranță pentru o durată mediană a perioadei de monitorizare de 29,8 luni au fost prezentate mai sus.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

#### HAS

În baza Deciziei nr. 2024.0074/DC/SEM din 21 martie 2024, HAS a respins cererea de autorizare de acces timpuriu pentru medicamentul KEYTRUDA (pembrolizumab), pentru indicația terapeutică „în combinație cu chimioterapia pe bază de săruri de platină ca tratament neoadjuvant, apoi continuat după intervenția chirurgicală în

*monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici rezecabil cu risc crescut de recidivă”.*

HAS a argumentat că implementarea tratamentului poate fi amânată deoarece există tratamente adecvate, iar că acest medicament nu este probabil să fie inovator, respectiv:

- efectul asupra supraviețuirii globale este întârziat ( $p=0,004$ ), apărând după mai mult de 12 până la 18 luni de tratament, cu un câștig mediu de supraviețuire peste 5 ani de doar 4 luni;
- efectul benefic asupra supraviețuirii fără evenimente (SFE) pare a fi datorat în principal reducerii apariției progresiilor/recidivelor, în timp ce numărul deceselor în special de cauză cardiovasculară, este posibil să fie crescut;
- se observă o creștere a mortalității pe termen scurt (primele 12 luni) în timpul fazei de tratament neoadjuvant în grupul tratat cu pembrolizumab, comparativ cu grupul placebo;
- iatrogenitatea este mai crescută, în special cu un număr mai mare de opriri de tratament și reacții adverse grave și de grad  $\geq 3$  în grupul tratat cu pembrolizumab;
- relevanța tratamentului perioperator comparativ doar cu tratamentul neoadjuvant nu este cunoscută;
- există tratamente alternative adecvate indicației, respectiv chimioterapie neoadjuvantă pe bază de săruri de platină, urmată de chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, în aceeași etapă a strategiei terapeutice; tratamentul adjuvant cu osimertinib după rezecția completă a tumorii la pacienții adulți cu NSCLC în stadiul IB-IIIa și prezența mutației EGFR, iar recent, Comisia a emis un aviz favorabil cu privire la terapia OPDIVO (nivolumab) în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină în tratamentul neoadjuvant al pacienților adulți cu NSCLC rezecabil cu risc crescut de recidivă, ale căror tumori exprimă PD-L1  $\geq 1\%$ .

### [NICE/SMC](#)

Conform informațiilor de pe site-ul SMC, Keytruda este în proces de evaluare pentru indicația de la punctul 1.9, avizul SMC 2688 urmând a fi publicat pe site-ul oficial al Scottish Medicines Consortium la data de 11 noiembrie 2024 (4).

Până la data prezentă, compania nu a depus o solicitare de evaluare la NICE pentru Keytruda, pentru indicația de la punctul 1.9.

### [IQWiG/G-BA](#)

Concluziile raportului de evaluare IQWiG A24-46/30.07.2024 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie pe bază de platină (neoadjuvant) și monoterapie ulterioară (adjuvant), comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 1 de mai jos.

**Tabel nr. 1. Pembrolizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar**

<b>Indicație</b>	<b>Terapia de comparație adecvată<sup>a</sup></b>	<b>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</b>
<i>Pacienți adulți cu NSCLC cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale ≥ 1% cu risc crescut de recidivă; terapie neoadjuvantă și adjuvantă</i>	<i><u>neoadjuvant:</u> Nivolumab în asociere cu terapia pe bază de platină <u>adjuvant:</u> BSC</i>	<i><b>Beneficiul adițional nu este dovedit</b></i>
<i>Pacienți adulți cu cancer pulmonar fără celule mici rezecabil cu expresie PD-L1 a celulelor tumorale &lt;1% cu risc crescut de recidivă; terapie neoadjuvantă și adjuvantă</i>	<i><u>neoadjuvant</u> Terapia specifică pacientului: •chimioterapie sistemică preoperatorie (neoadjuvantă): ◦Cisplatină în combinație cu un medicament citostatic de generația a 3-a (vinorelbină sau gemcitabină sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed) ◦ Carboplatină în combinație cu un medicament citostatic de generația a treia (vinorelbină sau gemcitabină sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed) •radiochimioterapia simultană cu chimioterapie combinată pe bază de platină (cisplatină sau carboplatină), luând în considerare stadiul tumorii, histologia tumorii, prezența unei tumori Pancoast și realizabilitatea unei rezecții R0, precum și cerințele pentru utilizarea carboplatinei <u>adjuvant</u> BSC</i>	<i><b>Beneficiul adițional nu este dovedit</b></i>

Conform informațiilor de pe site-ul [G-BA](#), rezoluția finală privind evaluarea beneficiilor pentru pembrolizumab ca terapie neoadjuvantă în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină, iar apoi continuat ca monoterapie adjuvantă pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, va fi postată în luna octombrie 2024.

### **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**, după cum urmează: Austria, Germania, Luxemburg, Malta, Belgia, Olanda, Suedia și Grecia.

#### 4. COSTURILE TERAPIEI

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”.

Luând în considerare datele prezentate anterior, în prezent, nu există terapii aprobate pentru schemele de tratament neoadjuvant/adjuvant (terapie perioperatorie) pentru NSCLC în stadiul incipient.

Medicamentele antineoplazice citotoxice rambursate nu sunt autorizate pentru tratamentul neoadjuvant/adjuvant al NSCLC incipient (docetaxel, pemetrexed, gemcitabină), cu excepția vinorelbinei, care în asociere cu chimioterapia cu derivați de platină este autorizată pentru tratamentul adjuvant al NSCLC, însă nu respectă definiția comparatorului.

Terapiile țintite rambursate sunt autorizate pentru tratamentul adjuvant al NSCLC cu risc înalt de recurență, după rezecția completă și chimioterapie pe bază de săruri de platină, pentru pacienții ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a  $\geq 50\%$  din CT și care nu prezintă mutații ALK și EGFR, în cazul Atezolizumab și, respectiv, pentru tratamentul adjuvant al NSCLC în stadiul IB-IIIa, după rezecția completă, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului EGFR, în cazul Osimertinib, conform protocoalelor terapeutice de mai jos.

Atât Atezolizumab, cât și Osimertinib nu respectă definiția comparatorului.

#### **„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB**

##### **D. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):**

**Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecție completă și chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu risc înalt de recurență, ale căror tumori exprimă PD-L1 pe suprafața a  $\geq 50\%$  din CT și care nu prezintă NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR (cu durata limitată de tratament de 1 an)**

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

##### **I. Criterii de includere:**

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanță ECOG 0-2

3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II-IIIa de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență (conform Anexei nr. 1)
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.
6. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a  $\geq 50\%$  din CT.

#### **II. Criterii de excludere:**

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți.
2. Sarcină sau alăptare.
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (...)"

### **„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 178 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB**

**Definiția afecțiunii** - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

#### **I. INDICAȚII:** Osimertinib este indicat pentru:

- **Tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB - IIIA, ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)**
- **Tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)**
- **Tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.**

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

- vârstă peste 18 ani
- status de performanță ECOG 0-2
- pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)
  - Ca terapie adjuvantă în stadiul IB-IIIa, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) după rezecție tumorală completă
  - Ca terapie de prima linie, în stadiul local avansat sau metastazat, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
  - Ca terapie de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR) în stadiul local avansat sau metastazat la pacienții cu mutație pozitivă T790M a EGFR; prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicația de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR - pentru indicația de adjuvantă și de linia 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:**

- **Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată.**
- **Boală interstițială pulmonară/pneumonită**
- **Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)**
- **Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă**
  - **Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă**
- **Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit**
- **Sarcina/alăptarea**
- **Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți**

**IV. DURATA TRATAMENTULUI:** până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. **Tratamentul cu Osimertinib se continua conform indicației, atât timp cât există beneficii clinice și nu apar toxicități care să ducă la discontinuare (...)**

În concluzie, există alternative terapeutice pentru tratamentul NSCLC în stadiul incipient, rezecabil, însă niciuna dintre terapiile rambursate nu respectă definiția comparatorului. Ca urmare, SETS nu va acorda punctaj pentru acest criteriu de evaluare.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
<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
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45*
<b>4. Costurile terapiei</b>	-
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>

\*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

## 6. CONCLUZII

- În prezent, nu există terapii aprobate pentru schemele de tratament neoadjuvant/adjuvant (terapii sistemice perioperative) pentru NSCLC în stadiul incipient.

- Studiul KEYNOTE-671 a arătat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a criteriului principal EFS (supraviețuirea fără evenimente), bazată pe evaluarea investigatorului, pentru pembrolizumab în combinație cu chimioterapia pe bază de săruri de platină ca tratament neoadjuvant și apoi continuat ca agent unic în tratamentul adjuvant, comparativ cu chimioterapia neoadjuvantă plus placebo urmată de placebo adjuvant, la prima analiză



interimară (durata mediană a perioadei de monitorizare de 29,8 luni): HR 0,58 (95%CI 0,46, 0,72,  $p < 0,00001$ ), numărul de evenimente 35% vs 51,3%.

- Conform rezultatelor meta-analizei publicate în SageJournals 2024, la pacienții cu NSCLC rezecabil, imunoterapia perioperatorie a fost sigură și eficientă. Imunoterapia perioperatorie combinată cu chimioterapia a îmbunătățit răspunsul patologic și EFS/DFS/OS față de chimioterapia în monoterapie, fără a crește toxicitatea.

În 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 punctajul de **inclusiune 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 DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie care conține săruri de platină ca tratament neoadjuvant, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru tratamentul carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici, rezecabil, cu risc crescut de recurență, la adulți”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA ([Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR KEYTRUDA ([Keytruda, INN - Pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
3. AVIS HAS ([Microsoft Word - DC 2024 0074 REFUS AAP KEYTRUDA CBNPC AP324 CD 20240321 VD \(has-sante.fr\)](#))
4. SMC ([pembrolizumab \(Keytruda\) \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
5. Raport evaluare IQWiG ([A24-46 - Pembrolizumab - Kurzfassung - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 \(iqwiq.de\)](#))
6. G-BA ([Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab \(Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie\) - Gemeinsamer Bundesausschuss \(g-ba.de\)](#))
7. Studiul KEYNOTE 671 ([Study Details | Efficacy and Safety of Pembrolizumab \(MK-3475\) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB \(T3-4N2\) Non-small Cell Lung Cancer \(MK-3475-671/KEYNOTE-671\) | ClinicalTrials.gov](#))



8. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy ([annalsofoncology.org](http://annalsofoncology.org))*
9. RCP DOCETAXEL ACCORD ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222162003/anx\\_162003\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222162003/anx_162003_ro.pdf))
10. RCP PEMETREXED ACCORD ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230203158306/anx\\_158306\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230203158306/anx_158306_ro.pdf))
11. RCP VINOURELBINĂ LABORMED ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_11695\\_19.04.19.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_11695_19.04.19.pdf))
12. RCP GEMCITABINĂ ACCORD ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_11693\\_19.04.19.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_11693_19.04.19.pdf))
13. SageJournals 2024, The Value of Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Pool- and Meta-Analysis (<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15330338241258164>)

Report finalizat in data de: 21.10.2024

**Director General DGIF**

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