



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină

Data depunerii dosarului

29.03.2024

Numărul dosarului

10453

Actualizare protocol terapeutic - includere grup populațional nou



1. DATE GENERALE

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

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

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

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

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație : KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină.

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.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea KEYTRUDA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu melanom sau LHC.

PRECIZĂRI DETM

Merck Sharp & Dohme România SRL, reprezentantul legal desemnat al DAPP Merck Sharp & Dohme B.V. în România, a solicitat evaluarea documentației depuse, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare *Tabelului nr. 1 „Criterii de adăugare a unei DCI compensate”* din OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru **adăugarea unui grup**



populațional nou cu indicație de monoterapie adjuvantă cu pembrolizumab, reprezentat de *populația de pacienți adulți cu NSCLC, care prezintă risc crescut de recurență în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină*, conform indicației de la punctul 1.9, cu modificarea protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie, având adnotarea specifică „**1Ω”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate și al protocolelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

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

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

I. CANCERUL PULMONAR

I. Indicații

1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PDL1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

2. În asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

3. În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulți.

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

II. Criterii de includere

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

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

- Pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, non-small cell lung carcinoma) non epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 $\geq 50\%$, sunt eligibili, în egala măsură, atât pentru Pembrolizumab în monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia (lipsesc date

de comparație directă între cele două strategii; datele individuale prezentate nu arată diferențe semnificative între cele două protocoale, din punct de vedere al eficacității).

- Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapie

• **În asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel**, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1

• Vârsta peste 18 ani

• Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

• Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții

• sarcină și alăptare

• mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

• **În cazul următoarelor situații:** metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.(...)**

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca **inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.**

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

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

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

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”
2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau **grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

KEYNOTE-091: Studiu placebo-controlat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu NSCLC rezecat

Eficacitatea pembrolizumab a fost investigată în KEYNOTE-091, un studiu multicentric, randomizat, triplu-orb, placebo-controlat, efectuat la pacienți cu NSCLC care prezintă risc crescut (**stadiul IB [T2a ≥ 4 cm], II sau IIIA, conform stadializării AJCC ediția a 7-a)** de recurență în urma rezecției complete, indiferent de statusul expresiei tumorale PD-L1, fără radioterapie neoadjuvantă și/sau chimioterapie neoadjuvantă anterioară și fără radioterapie adjuvantă anterioară sau planificată pentru afecțiunea malignă actuală. Testarea pentru aberațiile genomice tumorale/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 IB [T2a ≥ 4 cm], II sau IIIA, conform sistemului de stadializare ediția a 7-a: dimensiunea tumorală ≥ 4 cm; sau tumori de orice dimensiune care sunt însoțite fie de statusul N1, fie de statusul N2; sau tumori care sunt invazive la nivelul structurilor 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 bronhia principală la < 2 cm distal față de carină, dar fără implicarea carinei; sau tumori care sunt asociate cu atelectazie sau pneumonită obstructivă a întregului plămân; sau tumori cu nodul(i) separat/separați în același lob sau în lob pulmonar ipsilateral, diferit de cel în care se află tumora primară. Studiul nu a inclus pacienți care au avut statusul N2 cu tumori invadând, de asemenea, mediastinul, inima, vasele mari, traheea, nervul recurent laringian, esofagul, corpul vertebral, carina sau cu nodul(i) tumoral(i) separat/separați într-un lob pulmonar ipsilateral diferit. Este posibil ca pacienților să li se fi administrat sau nu chimioterapie adjuvantă, conform recomandării medicului acestora. Nu au fost eligibili pacienții cu 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 cei cărora li s-au administrat mai mult de 4 cicluri de chimioterapie adjuvantă.



Randomizarea a fost stratificată în funcție de stadiu (IB, comparativ cu II, comparativ cu IIIA), administrarea chimioterapie adjuvante (fără administrarea chimioterapie adjuvante comparativ cu administrarea chimioterapie adjuvante), statusul PD-L1 (STP < 1% [negativ], comparativ cu STP 1-49%, comparativ cu STP ≥ 50%) și regiunea geografică (Europa de Vest, comparativ cu Europa de Est, comparativ cu Asia, comparativ cu „Restul Lumii”). Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) pentru a li se administra pembrolizumab 200 mg (n=590) sau placebo (n=587) intravenos, la interval de 3 săptămâni. **Tratamentul a continuat până la confirmarea recurenței bolii utilizând RECIST 1.1, conform determinării investigatorului, până la apariția toxicității inacceptabile sau o perioadă de aproximativ 1 an (18 doze).** În primul an, pacienților li s-au efectuat teste imagistice la interval de 12 săptămâni după prima doză de pembrolizumab, apoi la interval de 6 luni pentru anii 2 până la 3 și apoi anual până la sfârșitul anului 5. După anul 5, testele imagistice sunt efectuate conform standardului local de îngrijire. **Din 1177 pacienți randomizați, la 1010 (86%) s-a administrat chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină după rezecția completă.**

În rândul acestor 1010 pacienți din KEYNOTE-091 caracteristicile inițiale au fost: vârsta mediană 64 ani (interval: 35 până la 84), 49% cu vârsta de 65 ani sau peste; 68% bărbați; și 77% de rasă caucaziană, 18% asiatici, 86% actuali sau foști fumători. **Un procent de 61% și 39% au avut status de performanță ECOG de 0, sau respectiv 1. Un procent de 12% au avut boală în stadiul IB (T2a ≥ 4 cm), 57% au avut boală în stadiul II și 31% au avut boală în stadiul IIIA. Un procent de 39% au avut expresie tumorală PD-L1 cu STP < 1% [negativ], 33% au avut STP 1-49%, 28% au avut STP ≥ 50%.** Un procent de 7% au avut mutații EGFR cunoscute, un procent de 38% fără mutații EGFR, iar la un procent de 56% statusul mutațional EGFR nu a fost cunoscut. Un procent de 52% au fost din Europa de Vest, 20% din Europa de Est, 17% din Asia și 11% din „Restul Lumii”.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost supraviețuirea fără semne de boală (SFSB) evaluată de către investigator în populația generală și în populația cu expresie tumorală PD-L1 cu STP ≥ 50%, unde SFSB a fost definită ca timpul dintre data randomizării și data primei recurențe (recurență locală/regională, metastaze la distanță), unei afecțiuni maligne secundare sau decesului, oricare dintre acestea a survenit mai întâi. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au fost SFSB evaluată de către investigator în populația cu expresie tumorală PD-L1 cu STP ≥ 1% și SG în populația generală și în populațiile cu expresie tumorală PD-L1 cu STP ≥ 50% și STP ≥ 1%.

Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFSB în populația generală (RR = 0,76 [ÎI 95%: 0,63 - 0,91; p = 0,0014]) la analiza intermediară pre-specificată, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 32,4 luni (interval: 0,6 până la 68 luni), pentru pacienții randomizați în brațul cu administrare de pembrolizumab comparativ cu pacienții randomizați în brațul cu administrare de placebo.

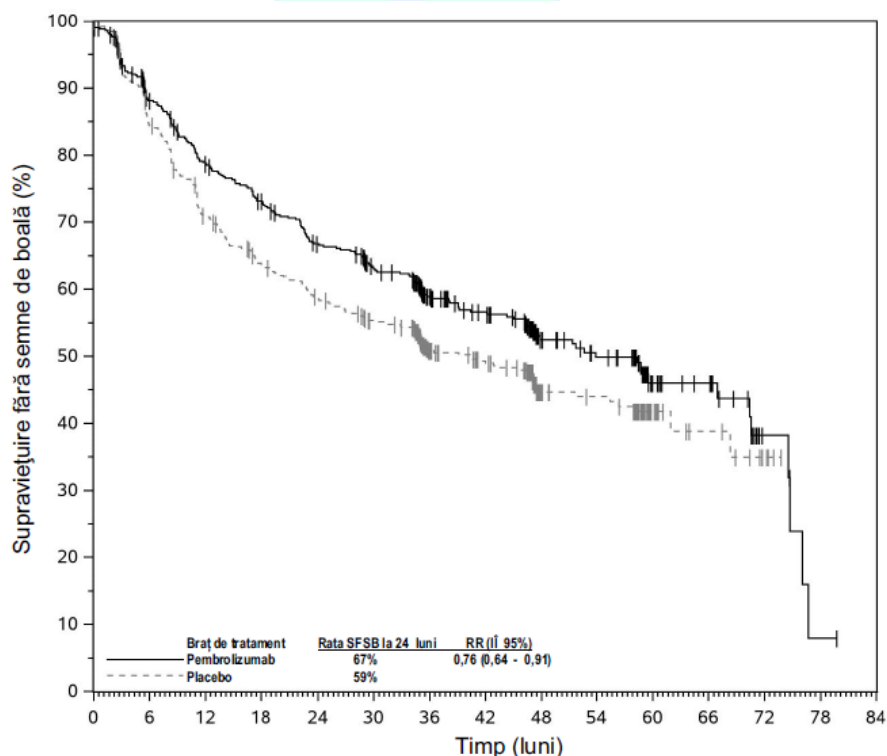
Tabelul 2 și Figura 1 prezintă rezultatele de eficacitate la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă la analiza finală pentru SFSB, efectuată la o durată mediană a perioadei de monitorizare de 46,7 luni (interval: 0,6 până la 84,2). La momentul acestei analize, rezultatele privind SG nu erau definitive, cu doar 58% din

evenimentele privind SG pre-specificate în populația generală. O analiză exploratorie privind SG a sugerat o tendință în favoarea administrării pembrolizumab comparativ cu administrarea placebo, cu un RR de 0,79 (ÎI 95%: 0,62 - 1,01) la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă.

Tabelul 2: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-091 pentru pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă

Criteria final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni n=506	Placebo n=504
SFSB		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	225 (44%)	262 (52%)
Risc relativ* (ÎI 95%)	0,76 (0,64 - 0,91)	
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	53,8 (46,2 - 70,4)	40,5 (32,9 - 47,4)

* Pe baza modelului de regresie multivariat Cox



Număr de subiecți cu risc	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

Figura 1: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără semne de boală, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-091 (pentru pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie adjuvantă)

Toleranță

În general, profilul de siguranță a fost similar cu ceea ce este deja cunoscut pentru pembrolizumab ca terapie curativă și pembrolizumab ca tratament adjuvant. Întreruperile din cauza EA (evenimentelor adverse) au fost, de asemenea, similare cu alte studii care utilizează pembrolizumab sau alți agenți anti-PD(L)1 cu scop adjuvant. Au fost observate mai multe reacții adverse fatale comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo și comparativ cu pembrolizumab în alte situații adjuvante aprobate, cazuri în care toate decesele (datorate efectelor adverse și care sunt cuprinse în obiectivul pentru evaluarea eficacității) sunt contorzate, iar numărul de pacienți care au decedat în brațul pembrolizumab a fost mai mic comparativ cu placebo.

Conform AJCC Cancer Staging Manual cea de-a 7-a ediție (7), modificările în stadializarea cancerului pulmonar pe baza noii clasificări a tumorilor, nodulilor, metastazelor (TNM) sunt prezentate în tabelul 3 și figura 2 de mai jos.

Tabel 3: Modificări în stadializarea cancerului pulmonar pe baza noii clasificări a tumorilor, nodurilor, metastazelor: celulele cu caractere albine indică o schimbare față de cea de-a 6-a ediție pentru o categorie de tumori, noduri, metastaze

Old- sixth edition- descriptor	New seventh edition-descriptor	N0	N1	N2	N3
T1 (\leq 2 cm)	T1a	I A	II A	III A	III B
T1 ($>$ 2-3 cm)	T1b	I A	II A	III A	III B
T2 (\leq 5 cm)	T2a	I B	II A	III A	III B
T2 ($>$ 5-7 cm)	T2b	II A	II B	III A	III B
T2 ($>$ 7 cm)	T3	II B	III A	III A	III B
T3 (invasion)	T3	II B	III A	III A	III B
T4 (same lobe nodule)	T3	II B	III A	III A	III B
T4 (extension)	T4	III A	III A	III B	III B
M1 (ipsilateral non primary lobe nodule)	T4	III A	III A	III B	III B
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung nodule)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (distant metastases)	M1b	IV	IV	IV	IV

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b

Figura 2. Stadiul anatomic/grupuri de prognostic AJCC 7

Ghidurile actualizate ESMO 2021 de diagnostic, tratament și urmărire al NSCLC incipient și local avansat (4) prezintă algoritmul de mai jos, de tratament în context adjuvant după rezecția chirurgicală, a NSCLC stadiul IB-IIIa, precum și algoritmul de tratament al NSCLC nerezecabil local avansat, stadiul III.

Recomandări NSCLC stadiul IB-IIIa rezecabil:

ChT adjuvantă

- ChT adjuvantă ar trebui să fie oferită pacienților cu rezecție TNM ediția a 8-a stadiul IIB și III NSCLC [I, A] și poate fi luată în considerare la pacienții cu T2bN0, stadiul IIA rezecat cu tumoră primară > 4 cm [II, B]. Comorbiditatea preexistentă, timpul de la operație și recuperarea postoperatorie trebuie luate în considerare în cadrul deciziilor echipei multidisciplinare [V, A];
- În cazul ChT adjuvante, este de preferat o combinație de două medicamente cu cisplatină [I, A]. În studiile randomizate, a fost utilizată o doză cumulată de cisplatină de până la 300 mg/m², utilizată în 3 până la 4 cicluri;
- Când administrarea de cisplatină nu este posibilă, carboplatina este o alternativă acceptată [IV, B];
- Deși regimul cel mai frecvent studiat este cisplatină-vinorelbina, ar putea fi utilizate și alte combinații precum cisplatină și gemcitabină, sau docetaxel sau pemetrexed (numai în adenocarcinom) [II, B].
- Carboplatina și paclitaxelul reprezintă o posibilă opțiune ChT pentru T2bN0, stadiul IIA rezecat tumora primara > 4 cm [IV, B].

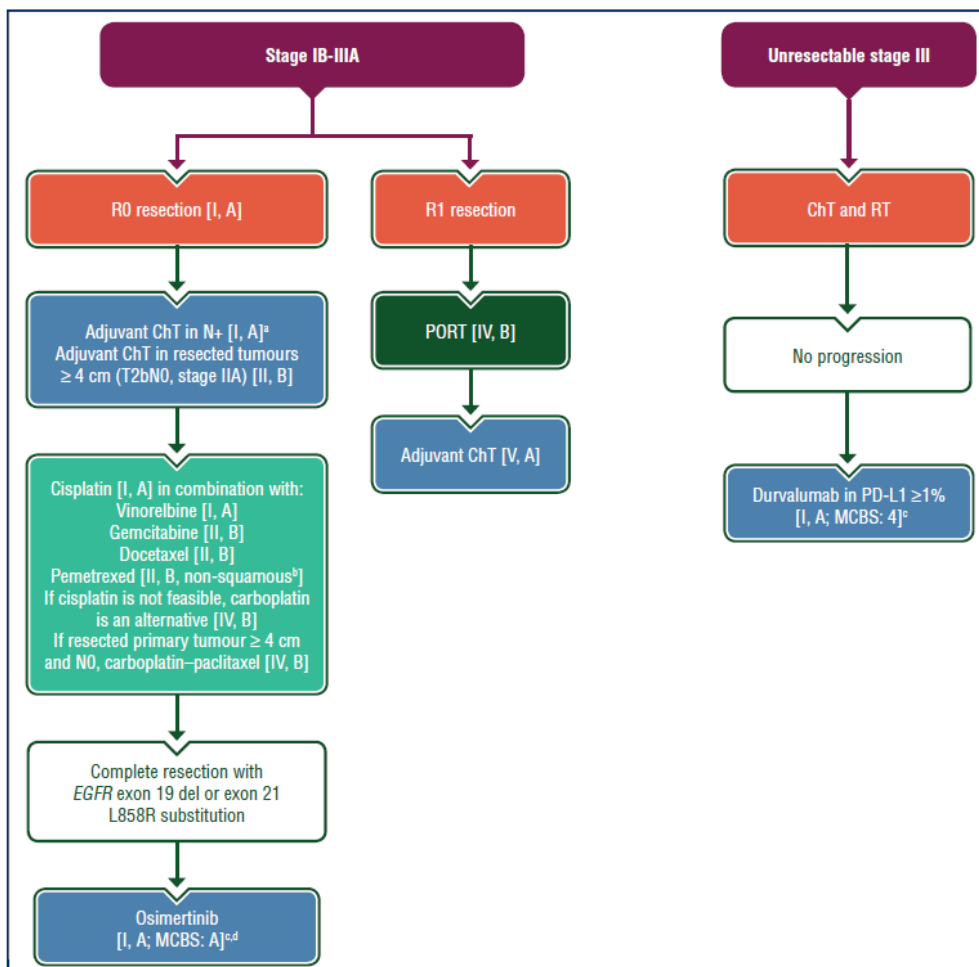


Figura 3. Algoritm de tratament sistemic pentru NSCLC în stadiul incipient (stadiul IB-III A) și nerezecabil local avansat (stadiul III)

For resection criterion, check Figure 2. Purple: general categories or stratification (symptom); red: surgery; dark green: radiotherapy; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management. ChT, chemotherapy; ESMO, European Society for Medical Oncology; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit Scale; Np, node-positive; PD-L1, programmed death-ligand 1; PORT, post-operative radiotherapy; RT, radiotherapy.

a For stage IB, adjuvant ChT in primary tumours ≥ 4 cm [II, B].

b Only in adenocarcinoma tumours.

c ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016 and the Food and Drug Administration (FDA) since 1 January 2020. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scaleevaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1>).

d Primary endpoint of ADAURA trial was DFS in stage II-III A according to 7th TNM ($T > 5$ cm or N+). Adjuvant osimertinib in stage IB ($3 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$) was a secondary endpoint. Stage was a stratification factor. Therefore, indication for osimertinib in $T \leq 5$ cm N0 will follow local recommendations/physician's discretion [I, B].

Tratamentul adjuvant cu terapii țintite

- Osimertinib este indicat pentru tratamentul adjuvant după rezecția completă a tumorii la pacienții adulți cu stadiul NSCLC IB-III A ale căror tumori prezintă deleții ale exonului 19 EGFR sau mutații de substituție a exonului 21 L858R [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: A].

Radioterapia postoperatorie

- Radioterapia postoperatorie (PORT) nu este recomandată în stadiul incipient I-III A al NSCLC complet rezecat [I, E];
 - În cazul rezecției tumorii reziduale microscopice (R1) (margine de rezecție pozitivă, perete toracic), PORT ar trebui să fie luată în considerare [IV, B];

- Chiar dacă astfel de pacienți nu au fost incluși în grupul randomizat în cadrul studiilor clinice, ChT adjuvantă trebuie luată în considerare la pacienții cu rezecție R1 a bolii în stadiul IIA-IIB-III [V, A];
- În cazul în care se administrează atât ChT, cât și radioterapie (RT) post-operație R1, RT poate fi administrată înainte de ChT [V, C].

Având în vedere că ghidurile ESMO 2021 de tratament al NSCLC incipient și local avansat, prezentate anterior, nu sunt actualizate în prezent, iar în cadrul acestora doar se amintește despre datele clinice nepublicate ale RCT-urilor de fază III care au stat la baza autorizării terapiilor neoadjuvante sau adjuvante ale NSCLC cu inhibitorii punctelor de control imunitare, vom prezenta mai jos recomandările Ghidurilor NCCN 2024 de tratament al NSCLC stadiile IB-III A, IIIB [T3,N2], în cazul utilizării terapiei sistemice după rezecția chirurgicală.

Ghidurile NCCN 2024 - NSCLC stadiile IB-III A, IIIB [T3,N2] – terapia sistemică după rezecția chirurgicală

Recomandări:

- Alectinib 600 mg de două ori pe zi timp de 24 de luni
 - Pentru pacienții cu NSCLC în stadiul II–III A sau în stadiul IIIB complet rezecat (T3, N2) și pozitiv pentru rearanjamente ALK (categoria 1).
- Osimertinib 80 mg pe zi timp de 3 ani
 - Pentru pacienții cu NSCLC în stadiul IB–III A sau în stadiul IIIB complet rezecat (T3, N2) și pozitiv pentru mutațiile EGFR (deleția exonului 19, exonul 21 L858R), care au fost tratate cu chimioterapie adjuvantă anterioară sau nu sunt eligibile pentru a fi tratate cu chimioterapie pe bază de platină.
- Atezolizumab 840 mg la fiecare 2 săptămâni, 1200 mg la fiecare 3 săptămâni sau 1680 mg la fiecare 4 săptămâni timp de până la 1 an
 - Pentru pacienții cu stadiu IIB–III A complet rezecat, stadiul IIIB (T3, N2) sau NSCLC în stadiul IIA cu risc ridicat cu PD-L1 $\geq 1\%$ și negativ pentru deleția exonului 19 EGFR sau mutațiile L858R ale exonului 21 sau rearanjamente ALK care au fost tratate cu chimioterapie adjuvantă anterioară și fără contraindicații la inhibitorii punctelor de control imun.
- **Pembrolizumab 200 mg la fiecare 3 săptămâni sau 400 mg la fiecare 6 săptămâni timp de până la 1 an**
 - Pentru pacienții cu NSCLC în stadiul IIB–III A complet rezecat, stadiul IIIB (T3, N2) sau cu NSCLC în stadiul IIA cu risc ridicat și negativ pentru deleția exonului 19 EGFR sau mutațiile L858R ale exonului 21 sau rearanjamente ALK care au fost tratate cu chimioterapie adjuvantă anterioară și fără contraindicații la inhibitorii punctelor de control imun. Beneficiul pentru pacienții cu PD-L1 $< 1\%$ este neclar.
 - Pentru pacienții cu NSCLC complet rezecat în stadiul II–III A sau stadiul IIIB (T3, N2) care au primit anterior pembrolizumab neoadjuvant + chimioterapie (categoria 1).

Precizăm că, la data prezentă atezolizumab și pembrolizumab sunt autorizate și de către European Medicines Agency (EMA) pentru tratamentul în context adjuvant al NSCLC, după rezecția chirurgicală (pembrolizumab fiind autorizat și ca tratament neoadjuvant în asociere cu ChT, iar apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru NSCLC rezecabil).

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Merck Sharp & Dohme România SRL a depus la dosar declarația pe proprie răspundere privind compensarea Pembrolizumab pentru indicația de la punctul 1.9, în 5 state membre ale Uniunii Europene, respectiv : Austria, Belgia, Germania, Luxemburg și Malta.

3. CONCLUZIE

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 „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină”, **îtrunește criteriile de adăugare** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

DETM recomandă administrarea terapiei adjuvante cu pembrolizumab la pacienții cu NSCLC care prezintă risc crescut (stadiul IB [T2a \geq 4 cm], II sau IIIA, conform stadializării AJCC ediția a 7-a) de recurență în urma rezecției complete, până la apariția toxicității inacceptabile sau **pe o perioadă limitată de 1 an**, luând în considerare perioada de administrare a tratamentului adjuvant cu pembrolizumab de până la aproximativ 1 an (18 doze) în cadrul studiului clinic KEYNOTE-091 și recomandarea Ghidurilor NCCN - NSCLC stadiile IB-IIIa, IIIB [T3,N2] actualizate 2024, de administrare a terapiei adjuvante cu pembrolizumab timp de până la 1 an.

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, cu includerea în protocolul terapeutic aferent DCI PEMBROLIZUMABUM aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, a unui grup populațional nou cu indicație de monoterapie adjuvantă cu pembrolizumab, reprezentat de populația de pacienți adulți cu NSCLC care prezintă risc crescut de recurență în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de



platină, corespunzător indicației terapeutice : „KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților cu carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, care prezintă risc crescut de recurență în urma rezecției complete și administrării chimioterapiei pe bază de săruri de platină”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA ([Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
2. EPAR KEYTRUDA ([Keytruda; INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#))
3. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ([annalsofoncology.org](#)) - 2017
4. 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](#)) – 2021
5. NCCN 2024 ([nsl.pdf \(nccn.org\)](#))
6. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications - PMC ([nih.gov](#))
7. ajcc 7th ed cancer staging manual.pdf ([facs.org](#))

Raport finalizat in data de: 11.07.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu