



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

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

Data depunerii dosarului

16.12.2024

Numărul dosarului

39650

PUNCTAJ: 65/50



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: 17.07.2015
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: *soluție, mărimea ambalajului*

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

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024, publicat în M.Of. Nr. 96/03.02.2025

Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. x 4 ml concentrat
Concentrație	25 mg/ml (100 mg/flacon)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	13222,45
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	13222,45

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie care conține 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 adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Doze și mod de administrare

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

Testarea PD-L1

Dacă este specificat în indicație, selectarea pacientului pentru tratamentul cu KEYTRUDA pe baza expresiei tumorale PD-L1 trebuie confirmată printr-un test validat.



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 utilizarea în asociere, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru tratamentele concomitente.

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 ≥ 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 în România, 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 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 adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 ”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”



Cancerul gastric – managementul bolii

Cancerul gastric local avansat și/sau metastatic (stadiul IV) rămâne printre cele mai agresive tumori solide, cu o supraviețuire globală (OS) la 5 ani mai mică de 5%; chiar și cu un tratament optim, supraviețuirea mediană rămâne mai mică de 1 an.

Majoritatea cancerelor gastrice sunt HER2-negative, cu o prevalență estimată a cancerului gastric HER2-positiv variind de la 6% la 34%.

Chimioterapia sistemică, cu sau fără imunoterapie, reprezintă pilonul de bază al tratamentului pentru cancerul gastric avansat și metastatic în conformitate cu ghidurile ESMO (8) și NCCN (9). În ciuda unui număr mare de studii randomizate, nu există un regim de chimioterapie standard de 1L acceptat la nivel global în adenocarcinomul gastric și de jonctiune esogastrică (GEJ) HER2 negativ, avansat nerezecabil și/sau metastatic. Regimurile duble cu fluoropirimidină/săruri de platină care conțin cisplatină sau oxaliplatină și 5-fluorouracil (5-FU) sau capecitabină sunt cele mai frecvent utilizate la nivel mondial ca regimuri de chimioterapie de 1L pentru pacienții cu boală gastrică metastatică/GEJ.

Atât în UE, cât și în SUA a fost autorizată asocierea nivolumab + chimioterapie care conține fluoropirimidină și platină pentru tratamentul adenocarcinomului gastric, GEJ și esofagian avansat sau metastatic HER2 negativ, ca terapie de linia 1. În UE, această indicație a fost limitată la pacienții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS) ≥ 5 . Pentru pacienții cu cancer gastric ce prezintă supraexpresia HER2 (HER2 IHC 3+ sau IHC 2+/FISH pozitiv), ghidurile ESMO 2022 recomandă adăugarea de trastuzumab la ChT, pe baza studiului de fază III ToGA, care a demonstrat rate de răspuns și OS mai mari (HR 0,74; 95% CI 0,60-0,91; P = 0,0046) cu trastuzumab-ChT comparativ cu ChT în monoterapie; toxicitatea suplimentară a fost redusă și gestionabilă (Figura 1).

La data de 18 octombrie 2024, FDA a aprobat zolbetuximab (Vyloy), un anticorp citolitic direcționat împotriva moleculei de jonctiune strânsă claudină 18.2 (CLDN18.2), în asociere cu chimioterapia care conține fluoropirimidină și platină, ca tratament de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de jonctiune esogastrică (GEJ) local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt Claudin (CLDN) 18.2.

Eficacitatea a fost evaluată în studiile SPOTLIGHT (NCT03504397) și GLOW (NCT03653507). Ambele au fost studii randomizate (1:1), dublu-orb, multicentrice, care au înrolat pacienți cu adenocarcinom gastric sau GEJ avansat nerezecabil sau metastatic HER2-negativ CLDN18.2 pozitiv. Principalul obiectiv final de evaluare a eficacității în ambele studii a fost supraviețuirea fără progresie (PFS), așa cum a fost evaluată conform RECIST v1.1 de către un comitet de revizuire independent. Supraviețuirea globală (OS) a fost un obiectiv secundar de evaluare a eficacității.

În studiul SPOTLIGHT, 565 de pacienți au fost randomizați pentru a primi zolbetuximab cu chimioterapie mFOLFOX6 sau placebo cu chimioterapie mFOLFOX6. Mediana PFS a fost de 10,6 luni (95% CI: 8,9, 12,5) în brațul zolbetuximab/chimioterapie și 8,7 luni (95% CI: 8,2, 10,3) în brațul placebo/chimioterapie (hazard ratio [HR] 0,751

[95% CI: 0,6-0,94; p=0,0066). OS mediană a fost de 18,2 luni (IC 95%: 16,4, 22,9) și, respectiv, 15,5 luni (IC 95%: 13,5, 16,5), (HR 0,750 [IC 95%: 0,601- 0,936]; p = 0,0053)(12).

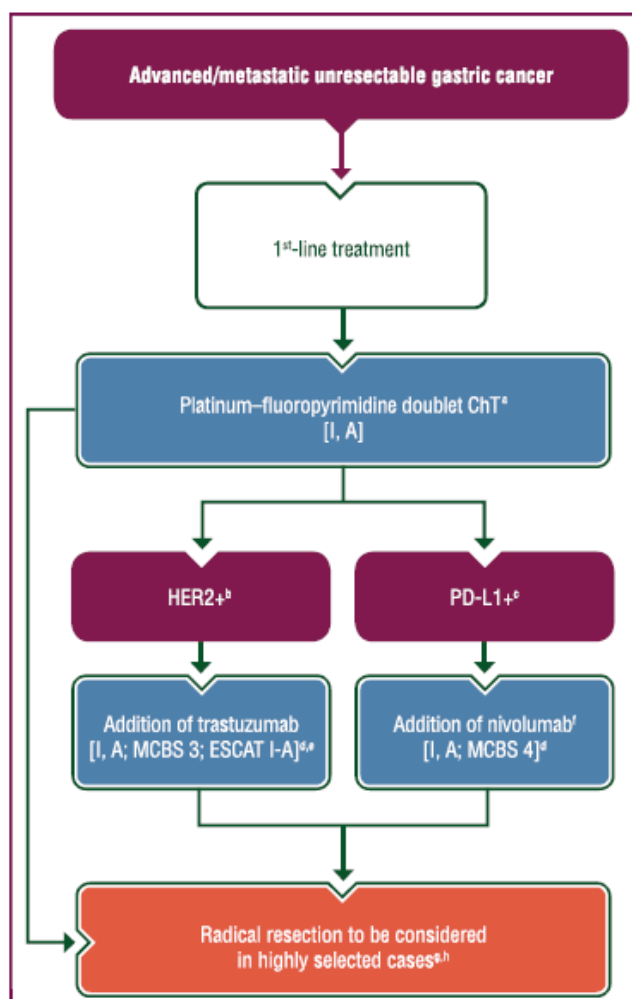


Figura 1. Algoritmul de tratament de primă linie al cancerului gastric nerezecabil avansat/metastatic

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

5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; CPS, combined positive score; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PD-L1, programmed death-ligand 1; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil.

^aRecommended platinum compounds are oxaliplatin or cisplatin. Oxaliplatin is preferred, especially for older patients. Recommended fluoropyrimidines are intravenous 5-FU, oral capecitabine or oral S-1. Irinotecan-5-FU can be considered an alternative option for patients who do not tolerate platinum compounds.

^bHER2 IHC 3+ or IHC 2+/FISH-positive.

^cPD-L1 status should be reported according to the CPS.

^dESMO-MCBS v1.1112 was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMOMCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

^eESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.111

^fNivolumab-ChT is recommended for advanced, untreated gastric cancer with a PD-L1 CPS score ≥ 5 (FDA approved without PD-L1 CPS restriction, EMA approved for PD-L1 CPS ≥ 5).

^gGastrectomy is not recommended in metastatic gastric cancer unless required for palliation of symptoms.

^hResection of metastases cannot be recommended in general, but might be considered as an individual approach in highly selected cases with oligometastatic disease and response to ChT.



În studiul GLOW, 507 pacienți au fost randomizați pentru a primi fie zolbetuximab cu chimioterapie CAPOX, fie placebo cu chimioterapie CAPOX. Mediana PFS a fost de 8,2 luni (95% CI: 7,5, 8,8) în brațul zolbetuximab/chimioterapie și 6,8 luni (95% CI: 6,1, 8,1) în brațul placebo/chimioterapie (hazard ratio [HR] 0,687 [95% CI: 0,544-0,866], valoarea p=0,0007). OS mediană a fost de 14,4 luni (IC 95%: 12,3, 16,5) și, respectiv, 12,2 luni (IC 95%: 10,3, 13,7), respectiv (HR 0,771 [IC 95%: 0,615-0,965]; p = 0,0118) (13).

În baza Deciziei CE nr.6715/19.09.2024, EMA a acordat APP medicamentului orfan zolbetuximab (Vyloy) pentru aceeași indicație de tratament al cancerului gastric autorizată de FDA, respectiv pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune esogastrică (JEG) local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ ale căror tumori sunt Claudin (CLDN) 18.2 pozitive.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 5.2024 Gastric Cancer

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

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease (where local therapy is not indicated)

First-Line Therapy • Oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity.
Preferred Regimens • HER2 overexpression positive ^c ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin and trastuzumab ^f ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, trastuzumab ^f and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1) ^{g,h,17-18} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin and trastuzumab (category 1) ^{f,19} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin, trastuzumab ^f and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1) ^{g,h,17-18} • HER2 overexpression negative ^c ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) (category 1) ^{g,h,20} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 ^{g,h,21} (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS 1 to <10) ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin and zolbetuximab-clzb for CLDN18.2 positive ^c (category 1) ^{22,23} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine) and oxaliplatin ²⁴⁻²⁶ ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 ^{g,h,21} (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS 1 to <10) ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine) and cisplatin ^{24,27-29} • MSI-H/dMMR tumors (independent of PD-L1 status) ^c ‣ Pembrolizumab ^{g,h,30-32} ‣ Dostarlimab-gxly ^{g,h,33} ‣ Nivolumab and ipilimumab ^{g,h,20} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab ^{g,h,20} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab ^{g,h,31,32}
Other Recommended Regimens • Fluorouracil ^{a,i} and irinotecan ^{j,34} • Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin ^{j,35-39} • Docetaxel with or without cisplatin ^{j,40-43} • Fluoropyrimidine ^{j,28,44,45} (fluorouracil ^a or capecitabine) • Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil ^{a,j,46,47}
Useful in Certain Circumstances • HER2 overexpression negative ^c ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS <5) (category 2B) ^{g,h,20}

^a Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see [Discussion](#).

^c [Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing \(GAST-B\)](#).

^f An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

^g If no prior tumor progression while on therapy with a checkpoint inhibitor.

^h [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

ⁱ Capecitabine may not be used interchangeably with fluorouracil in regimens containing irinotecan.

^j Trastuzumab should be added to first-line chemotherapy for HER2 overexpression positive adenocarcinoma. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

[Continued](#)
[References](#)
GAST.F
4 OF 20

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Figura 2. NCCN 2024 - Terapia sistemică de primă linie a cancerului gastric nerezecabil, local avansat, recurent sau metastatic



Eficacitate și siguranță clinică – KEYNOTE-859: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacienții cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, netratați anterior

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină a fost investigată în KEYNOTE-859, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 1 579 pacienți cu adenocarcinom gastric sau GEJ HER2-negativ, avansat, indiferent de statusul expresiei PD-L1, cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic pentru boala metastatică. Tratamentul neoadjuvant și/sau adjuvant anterior a fost permis în cazul în care a fost finalizat cu cel puțin 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 imunitare, nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de expresia PD-L1 ($CPS \geq 1$ 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 capecitabinei administrată oral, au fost administrate în perfuzie intravenoasă la fiecare ciclu de tratament de 3 săptămâni (Tabel nr.1):

- Pembrolizumab 200 mg, chimioterapie combinată selectată de către investigator, cu cisplatină 80 mg/m^2 în ziua 1 a fiecărui ciclu și 5-FU $800 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ în zilele 1-5 ale fiecărui ciclu (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m^2 în ziua 1 a fiecărui ciclu și capecitabină $1\ 000 \text{ mg/m}^2$ de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX), timp de până la 35 cicluri ($n=790$). 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 în ziua 1 a fiecărui ciclu și 5-FU 800 mg/m^2 în zilele 1-5 ale fiecărui ciclu (FP), sau oxaliplatină 130 mg/m^2 în ziua 1 a fiecărui ciclu și capecitabină $1\ 000 \text{ mg/m}^2$ de două ori pe zi timp de 14 zile (CAPOX), timp de până la 35 cicluri ($n=789$). 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 definite pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile sau pe o perioadă de maxim 24 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 6 săptămâni. **În rândul celor 1 579 pacienți din KEYNOTE-859, 1 235 (78%) au avut tumori care au exprimat PD-L1 cu un $CPS \geq 1$:** 618 pacienți în grupul pembrolizumab + chimioterapie și 617 în grupul cu chimioterapie în monoterapie. **551 de pacienți au fost incluși în populația $CPS \geq 10$:** 279 de pacienți în grupul pembrolizumab + chimioterapie și 272 în grupul cu chimioterapie în monoterapie.

Caracteristicile inițiale ale celor 1 235 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.

Tabel nr.1. Schemele de tratament administrate în studiul Keynote-859

Group Name	Intervention Name	Dose Strength	Dose Frequency	Route of Admin	Use
Pembrolizumab	Pembrolizumab (MK-3475)	200 mg on Day 1 of each cycle	Q3W	IV	Experimental
Placebo	Placebo	Day 1 of each cycle	Q3W	IV	Placebo
Backbone chemotherapy					
FP	Cisplatin	80 mg/m ² on Day 1 of each cycle	Q3W*	IV	Comparator regimen and combination agent
	5-FU	800 mg/m ² /day continuous on Days 1 to 5 of each cycle (120 hours, or per local standard)	Q3W	IV	Comparator regimen and combination agent
CAPOX	Oxaliplatin	130 mg/m ² on Day 1 of each cycle	Q3W*	IV	Comparator regimen and combination agent
	Capecitabine	1000 mg/m ² twice daily on Days 1 to 14 of each cycle	Q3W	Oral	Comparator regimen and combination agent

5-FU=5-fluorouracil; Admin=administration; CAPOX=capecitabine and oxaliplatin; FP=cisplatin and 5-fluorouracil; IV=intravenous; Q3W=every 3 weeks

*Duration of cisplatin or oxaliplatin treatment may be capped at 6 cycles as per local country guidelines; however, treatment with 5-FU/capecitabine may continue per protocol.

Investigator decision regarding the type of backbone chemotherapy (FP or CAPOX) should be determined prior to randomization.

Participants should continue on the type of backbone chemotherapy chosen prior to randomization throughout the study. Exceptions may be permitted after consultation with the Sponsor.

Participants who are randomized to placebo are not allowed to crossover to pembrolizumab treatment.

Obiectivele principale de eficacitate au fost:

- Supraviețuirea globală (OS) în populația CPS ≥ 10 , definită ca timpul dintre randomizare și deces din toate cauzele;
- OS în populația CPS ≥ 1 ;
- OS în populația totală (indiferent de pragul de expresie PD-L1).

Criteriile secundare suplimentare de evaluare a eficacității au inclus PFS, ORR și durata răspunsului, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1.



În timpul analizei intermediare (începând cu 3 octombrie 2022), Keytruda în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină și-a demonstrat superioritatea față de chimioterapia în monoterapie în ceea ce privește obiectivul primar de eficacitate, OS:

- **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.

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.**

De asemenea, studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a ORR (51% [Î 95% 47,7 - 54,8] comparativ cu 42% [Î 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). Tabelul nr.2 prezintă rezultatele cheie de evaluare a eficacității pentru subgrupul pre-specificat de pacienți ale căror tumori au exprimat PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , tabelul nr.3 prezintă rezultatele de eficacitate în funcție de expresia PD-L1, iar figura 3 Curbele Kaplan-Meier care estimează supraviețuirea globală la analiza intermediară din 3 octombrie 2022.

Profilul de toleranță

În studiul KEYNOTE-859, frecvența evenimentelor adverse (EA) de grad ≥ 3 a fost de 75,3% în grupul pembrolizumab + chimioterapie și de 69,6% în grupul tratat numai cu chimioterapie.

EA de grad ≥ 3 cel mai frecvent raportate ($\geq 5\%$ dintre pacienți, indiferent de grupul de tratament) au fost: anemie (12,1% față de 9,7%), scăderea numărului de neutrofile (9,8% față de 8,1%), neutropenia (7,4% față de 8,6%), scăderea numărului de trombocite (7,4% față de 5,1%) (7,4% față de 8,1%), hipokaliemie (6,4% față de 3,9%), vărsături (5,2% față de 5,3%) și oboseală (5,0% față de 5,1%).

Tabelul nr.2: 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* (ÎI 95%)	13,0 (11,6 - 14,2)	11,4 (10,5 - 12,0)
Risc relativ† (ÎI 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* (ÎI 95%)	6,9 (6,0 - 7,2)	5,6 (5,4 - 5,7)
Risc relativ† (ÎI 95%)	0,72 (0,63 - 0,82)	
Valoarea p‡	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv		
RRO§ % (ÎI 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

Tabelul nr.3: 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 (ÎI 95%)	0,83 (0,70 - 0,98)*		0,65 (0,53 - 0,79)†	
RR SFP (ÎI 95%)	0,83 (0,70 - 0,99)*		0,62 (0,51 - 0,76)†	
RRO§ (ÎI 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 proporțional

† Riscul relativ (tratament cu pembrolizumab administrat în asociere comparativ cu chimioterapia) pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional

§ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial

Incidența reacțiilor adverse grave a fost de 45,2% în grupul pembrolizumab + chimioterapie și de 40,2% în grupul tratat numai cu chimioterapie. Cele mai frecvente EAG raportate ($\geq 2\%$ dintre pacienți, indiferent de grupul de tratament) au fost: diaree (3,9% față de 3,2%), pneumonie (3,8% față de 1,8%), vărsături (2,4% față de 2,9%) și colită (2,0% față de 0,5%). Întreruperea tratamentului datorită EA au vizat 32,7% dintre pacienții din grupul pembrolizumab + chimioterapie și 25,9% dintre pacienții din grupul cu chimioterapie în monoterapie. EA de interes special (EAPI) au fost raportate la 30,8% dintre pacienții din grupul pembrolizumab + chimioterapie. În concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al pembrolizumab, cele mai frecvente EAPI raportate în grupul pembrolizumab + chimioterapie (incidență $\geq 5\%$) au fost: hipotiroidismul (15,3%), hipertiroidismul (5,6%) și o reacție la locul injectării (5,6%).

Profilul de siguranță al pembrolizumab în studiul KEYNOTE-859 a fost marcat de incidența distiroidismului observată la aproximativ 20% dintre pacienți.

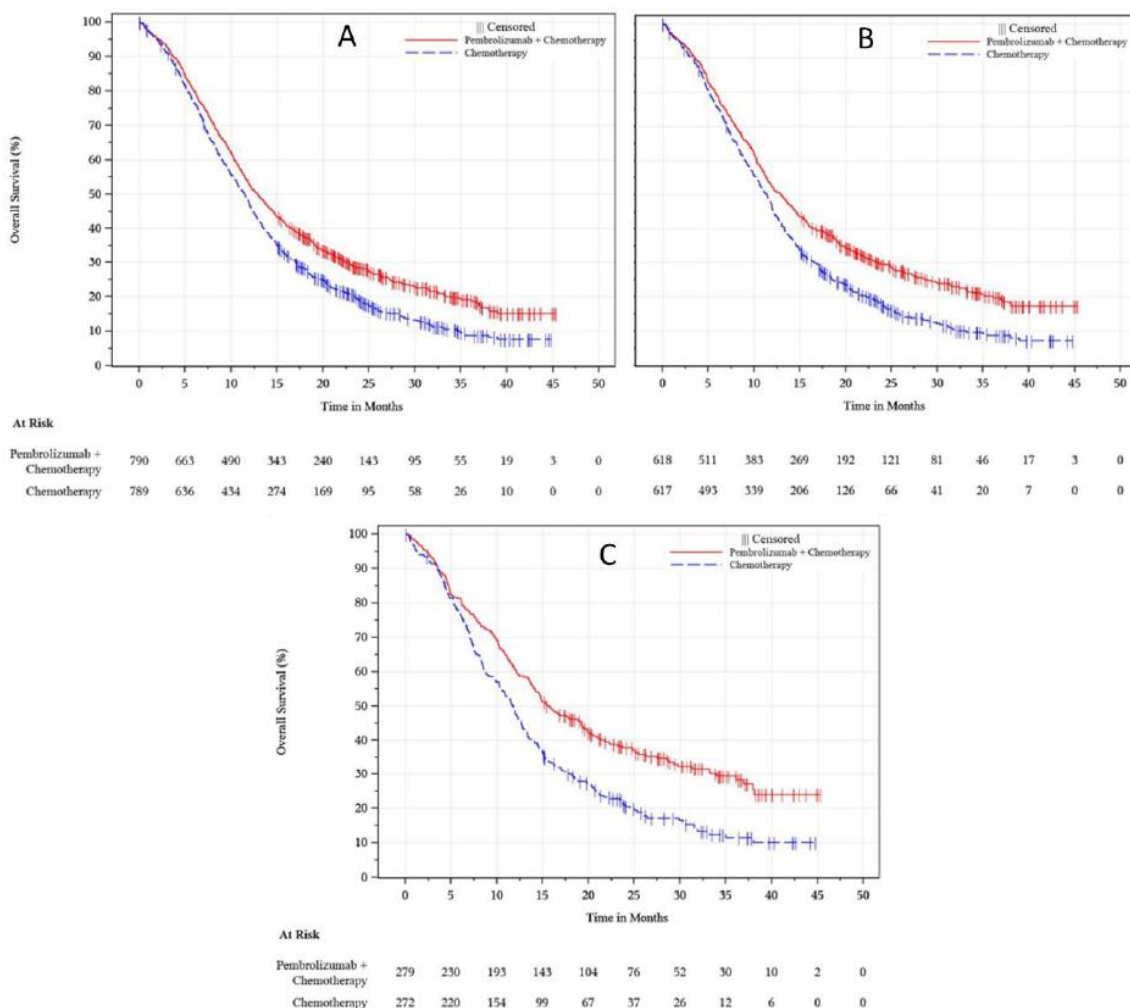


Figura 3: Curbele Kaplan-Meier care estimează supraviețuirea globală la analiza intermediară din 3 octombrie 2022 (A: populația totală; B: populația CPS ≥ 1 ; C: populația CPS ≥ 10 , analiza ITT) – studiul KEYNOTE 859

Studiul Keynote – 062 – studiu intervențional randomizat, controlat, parțial orb, de fază 3, care a înrolat 763 de pacienți cu cancer G/GEJ netratat, local avansat/nerezecabil sau metastatic cu PD-L1 și CPS ≥ 1 din 200 de centre din 29 de țări în perioada 18 septembrie 2015 și mai 2017.

Studiul a avut ca obiectiv evaluarea activității antitumorale a pembrolizumab, pembrolizumab plus chimioterapie sau chimioterapie în monoterapie la pacienții cu cancer G/GEJ avansat, netratat, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu scor pozitiv combinat (CPS) ≥ 1 .

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 la pembrolizumab 200 mg, pembrolizumab plus chimioterapie (cisplatină 80 mg/m²/zi în ziua 1 + fluorouracil 800 mg/m²/zi în zilele 1 până la 5 sau capecitabină 1000 mg/m² de două ori pe zi), sau chimioterapie + placebo, la fiecare 3 săptămâni.

Obiectivele principale au fost supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie (PFS) la pacienții cu PD-L1 și CPS ≥ 1 sau CPS ≥ 10 .

Un număr de 763 de pacienți au fost randomizați la pembrolizumab (n = 256), pembrolizumab plus chimioterapie (n = 257) sau chimioterapie (n = 250). Vârsta mediană (interval) a tuturor pacienților din cohorta de studiu a fost de 62 (20-87) ani, iar 554 din 763 (72,6%) erau bărbați.

La analiza finală, după o urmărire mediană (interval) de 29,4 (22,0-41,3) luni, pembrolizumab a fost non-inferior chimioterapiei pentru OS la pacienții cu CPS ≥ 1 (mediană, 10,6 vs 11,1 luni; hazard ratio [HR], 0,91; 99,2% IC, 99,2% IC). Monoterapia cu Pembrolizumab nu a fost superioară chimioterapiei la pacienții cu CPS ≥ 1 . Pembrolizumab a prelungit OS față de chimioterapie la pacienții cu CPS ≥ 10 (mediană, 17,4 vs 10,8 luni; HR, 0,69; 95% CI, 0,49-0,97), dar această diferență nu a fost testată statistic. Pembrolizumab + chimioterapie nu a fost superior chimioterapiei pentru OS la pacienții cu CPS ≥ 1 (12,5 vs 11,1 luni; HR 0,85; 95% CI, 0,70-1,03; P = 0,05) sau CPS ≥ 10 (12,3 vs 10,8, 95% CI; HR 0,85; 0,62-1,17; P = 0,16), sau pentru PFS la pacienții cu CPS ≥ 1 (6,9 vs 6,4 luni; HR 0,84; 95% CI, 0,70-1,02; P=0,04). Ratele evenimentelor adverse de gradul 3 până la 5 datorate tratamentului pentru pembrolizumab, pembrolizumab plus chimioterapie și chimioterapie au fost de 17%, 73% și, respectiv, 69%.

Acest studiu clinic randomizat de fază 3 a evidențiat faptul că, în cazul pacienților cu cancer G/GEJ avansat, netratat, pembrolizumab nu a fost inferior chimioterapiei, cu mai puține evenimente adverse observate. Pembrolizumab sau pembrolizumab + chimioterapie nu au fost superioare chimioterapiei pentru obiectivele finale OS și PFS testate.

Studiul Keynote – 590 - studiu de fază 3 randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, realizat în 168 de centre medicale din 26 de țări. Pacienții cu vârsta ≥ 18 ani cu cancer esofagian cu celule scuamoase netratat anterior, confirmat histologic sau citologic, avansat local, nerezecabil sau metastatic sau cancer de joncțiune esogastrică Siewert tip 1 (indiferent de statusul PD-L1), boală măsurabilă conform criteriilor RECIST 1.1, ECOG 0-1, au fost

repartizați aleatoriu (1:1) pentru a li se administra pembrolizumab intravenos 200 mg sau placebo, plus 5-fluorouracil și cisplatină (chimioterapie), o dată la 3 săptămâni timp de până la 35 de cicluri.

Obiectivele principale au fost supraviețuirea globală, OS la pacienții cu carcinom esofagian cu celule scuamoase și expresia PD-L1 cu CPS ≥ 10 și supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie la pacienții cu carcinom esofagian cu celule scuamoase, PD-L1 cu CPS ≥ 10 și la toți pacienții randomizați.

Un număr de 749 au fost înrolați și repartizați aleatoriu în brațul pembrolizumab plus chimioterapie (n=373 [50%]) sau placebo plus chimioterapie (n=376 [50%]). La prima analiză intermediară (urmărire mediană de 22,6 luni), pembrolizumab plus chimioterapie a fost superior placebo plus chimioterapie pentru supraviețuirea globală, OS la pacienții cu carcinom esofagian cu celule scuamoase și PD-L1 cu CPS ≥ 10 (mediană 13,9 luni vs 8,8 luni; HR 0,07,95%; p<0,0001), carcinom spinocelular esofagian (12,6 luni vs 9,8 luni; 0,72 [0,60-0,88]; p=0,0006), PD-L1 cu CPS ≥ 10 (13,5 luni vs 9,4 luni; 0,62 [0,49-0,78]; p<0,0001) și la toți pacienții randomizați (12,4 luni vs 9,8 luni; 0,73 [0,62-0,86]; p<0,0001).

Pembrolizumab plus chimioterapie a fost superior placebo plus chimioterapie pentru supraviețuirea fără progresie, PFS la pacienții cu carcinom spinocelular esofagian (6,3 luni vs 5,8 luni; 0,65 [0,54-0,78]; p<0,0001), PD-L1 cu CPS ≥ 10 (7,5 luni vs 5,5 luni; [0,41-0,65]; p<0,0001) și la toți pacienții randomizați (6,3 luni vs 5,8 luni; 0,65 [0,55-0,76]; p<0,0001). Evenimentele adverse de gradul 3 sau mai mare datorate tratamentului au apărut la 266 (72%) de pacienți din grupul pembrolizumab plus chimioterapie față de 250 (68%) din grupul placebo plus chimioterapie.

În concluzie, comparativ cu placebo plus chimioterapie, pembrolizumab plus chimioterapie a îmbunătățit OS la pacienții cu carcinom esofagian cu celule scuamoase avansat, netratat anterior și PD-L1 cu CPS ≥ 10 și OS și PFS la pacienții cu carcinom esofagian cu celule scuamoase cu PD-L1 și CPS ≥ 10 și la toți pacienții randomizați, indiferent de histologie și a avut un profil de siguranță gestionabil la populația totală.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Conform avizului adoptat la data de 14.02.2024, ca urmare a evaluării medicamentului Keytruda pentru indicația „*KEYTRUDA este indicat în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină, pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii esogastrice HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10* ”, HAS a acordat următorarele beneficii acestei terapii:

- **beneficiu important**, ca terapie de linia 1 în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină pentru pacienții cu adenocarcinom gastric/GEJ HER 2 negativ, local avansat nerezecabil/metastatic, ale căror

tumori exprimă PD-L1 cu un **CPS ≥ 10** , respectiv pentru o subpopulație de pacienți din indicația de la punctul 1.9 autorizată de EMA, care face obiectul prezentei evaluări;

- **beneficiu insuficient**, pentru a justifica rambursarea națională pentru orice alt domeniu de aplicare prevăzut de autorizația de punere pe piață.

*HAS a precizat că evaluarea a fost realizată pentru domeniul de aplicare al indicației autorizate solicitat de laboratorul MSD FRANCE, respectiv pentru subpopulația de pacienți cu expresia tumorală PD-L1 cu un **CPS ≥ 10** .*

Luând în considerare următoarele elemente:

- demonstrarea superiorității, într-un studiu dublu-orb de fază III, a medicamentului KEYTRUDA (pembrolizumab) în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină comparativ cu chimioterapia în monoterapie la pacienții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 în ceea ce privește:

- supraviețuirea globală: HR = 0,65 (95% CI [0,53; 0,79]; $p < 0,0001$);
- supraviețuirea fără progresie: HR = 0,62 (95% CI [0,51; 0,76]; $p < 0,0001$)

și în pofida:

- unui profil de siguranță al KEYTRUDA (pembrolizumab) în asociere cu chimioterapie, care este mai puțin favorabil decât chimioterapia în monoterapie, marcat în special de reacții adverse mediate imun (în principal distiroidism),
- absența unor date solide privind calitatea vieții,

Comisia de Transparență consideră că KEYTRUDA (pembrolizumab) în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină, în tratamentul de primă linie al pacienților adulți care suferă de adenocarcinom gastric sau de jonctiune esogastrică, local avansat nerezecabil sau metastatic, HER-2 negativ și ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un **CPS ≥ 10** , asigură, la fel ca OPDIVO (nivolumab), o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) comparativ cu chimioterapia în monoterapie.

Observație SETS

Reamintim faptul că HAS a efectuat evaluarea pentru domeniul de aplicare al indicației autorizate solicitat de laboratorul MSD FRANCE, respectiv pentru subpopulația de pacienți notată **SP**: pacienți adulți cu adenocarcinom gastric/GEJ HER 2-, local avansat/metastatic nerezecabil ce exprimă PD-L1 cu un **CPS ≥ 10** , pentru care Keytruda în asociere cu ChT (fluoropirimidine + săruri de platină) reprezintă terapie de linia 1.

Ca urmare, SETS va acorda cele 15 puncte aferente beneficiului important pentru subpopulația de pacienți SP.

Cu toate că decizia HAS cu privire la beneficiul terapeutic a fost acordată ca urmare a solicitării de evaluare a subpopulației SP cu CPS ≥ 10 din indicația autorizată și nu ca urmare a evaluării de către HAS a întregului domeniu de aplicare a indicației autorizate, SETS nu consideră posibilă extrapolarea beneficiului acordat de HAS pentru subpopulația SP la întreaga populație de pacienți din indicația autorizată, respectiv ale căror tumori exprimă PD-L1

cu un **CPS** ≥ 1 , având în vedere precizarea făcută de HAS că oricare alte situații prevăzute de indicația autorizată nu sunt aplicabile pentru rambursare (situații pentru care a acordat un beneficiu insuficient).

NICE

Conform concluziilor raportului de evaluare publicat la data de 24.08.2024 pentru medicamentul Keytruda (pembrolizumab), ca opțiune de tratament de linia 1 în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și fluoropirimidină a adenocarcinomului gastric/GEJ netratat, local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS) ≥ 1 , NICE recomandă Pembrolizumab doar dacă compania îl furnizează conform acordului comercial negociat.

NICE a argumentat această recomandare pe baza următoarelor considerente:

- Tratamentul obișnuit pentru adenocarcinomul gastric/GEJ nerezecabil, avansat local sau metastatic HER2-negativ, care exprimă PD-L1 cu un CPS de 1 până la 4, este chimioterapia pe bază de platină și fluoropirimidină (ChT dublă). Tratamentul pentru adenocarcinomul avansat gastric/GEJ HER 2- care exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 5 este nivolumab + dublet ChT.
- Dovezile din studiile clinice arată că pembrolizumab + ChT dublet crește durata de timp până la progresia bolii și supraviețuirea generală a pacienților, comparativ cu placebo + ChT dublet, la pacienții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .
- Pembrolizumab + ChT dublet nu a fost comparat direct într-un studiu clinic cu nivolumab + ChT dublet. O comparație indirectă sugerează că este probabil să aibă aceeași eficacitate ca nivolumab la pacienții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 5 .
- În situațiile în care se ia în considerare severitatea afecțiunii și efectul său asupra calității și duratei vieții pacienților, cele mai probabile estimări ale raportului cost-eficacitate pentru pembrolizumab + ChT dublet comparativ cu ChT dublet în monoterapie se referă la intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Terapia Pembrolizumab + ChT dublet are costuri similare cu nivolumab + ChT dublet și, ca urmare, este recomandată pentru tratamentul populațiilor de pacienți incluse în indicația evaluată.

SMC

Raportul SMC 2660/07.06.2024 recomandă utilizarea pembrolizumab în cadrul NHS Scotland ca tratament de linia 1 în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și fluoropirimidină a adenocarcinomului gastric/GEJ netratat, local avansat nerezecabil sau metastatic HER2 negativ la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS) ≥ 1 .

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A24-02/27.03.2024 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al pembrolizumab în asociere cu fluoropirimidină și chimioterapie pe bază de platină ca terapie de primă linie la pacienții adulți cu adenocarcinom gastric/GEJ HER2-negativ local avansat nerezecabil sau metastatic cu tumori care exprimă PD-L1 (CPS \geq 1), comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), sunt prezentate sumarizat în tabelul nr. 4 de mai jos.

Tabel nr. 4. Pembrolizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată^{a,b,c,d}	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Adulți cu adenocarcinom gastric/GEJ HER2-negativ local avansat, nerezecabil sau metastatic cu tumori care exprimă PD-L1 (CPS \geq 1)^e; în asociere cu fluoropirimidină și chimioterapie pe bază de platină ca terapie de primă linie</i>	<i>Cisplatină + capecitabină/Oxaliplatin + Capecitabină/Cisplatină + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)/Cisplatină + 5-fluorouracil (numai pentru pacienții cu adenocarcinom esofagian)^f/Cisplatină + 5-fluorouracil + acid folinic (numai pentru pacienții cu adenocarcinom esofagian)^f/Epirubicină + Cisplatină + Capecitabină/Epirubicină + cisplatină + 5-fluorouracil/Epirubicină + Oxaliplatină + Capecitabină/Docetaxel + Cisplatină + 5-Fluorouracil/Nivolumab în combinație cu fluoropirimidină și chimioterapie combinată pe bază de platină (numai pentru tumorile cu expresie PD-L1 [CPS \geq 5])/5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (numai pentru pacienții cu adenocarcinom esofagian)^f</i>	Indiciu de beneficiu adițional necuantificabil

^aEste prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.

^bPentru această indicație, se presupune că tratamentul curativ cu radiochimioterapie definitivă nu este o opțiune pentru pacienții cu carcinom nerezecabil.

^cTerapia comparativă adecvată include mai multe opțiuni alternative de terapie. Potrivit G-BA, opțiunile de terapie individuală reprezintă o terapie comparativă doar pentru acea parte a populației de pacienți care are caracteristicile bolii specificate în paranteze. Opțiunile de terapie alternativă pot fi considerate la fel de utile doar la populațiile de pacienți cu aceleași caracteristici.

^dPentru a demonstra beneficii adiționale pentru întreaga populație de pacienți din indicație, poate fi utilizată orice opțiune de terapie care nu este restricționată de caracteristicile pacientului și ale bolii menționate în paranteze. Dacă terapia de comparație adecvată include mai multe opțiuni de terapie alternativă fără restricții, beneficiul adițional pentru întreaga populație comparativ cu una dintre aceste opțiuni de terapie alternativă poate fi dovedit; de regulă, acest lucru se poate face ca parte a unui singur studiu comparativ. Pe de altă parte, singura comparație cu o opțiune de terapie care reprezintă doar o terapie de comparație pentru o parte a populației de pacienți din indicație nu este de obicei suficientă pentru a demonstra beneficii adiționale pentru întreaga populație.

^eTratamentul de primă linie cu pembrolizumab al pacienților adulți cu adenocarcinom al GEJ HER2-negativ local avansat nerezecabil sau metastatic cu tumori care exprimă PD-L1 (CPS \geq 10) a făcut deja parte dintr-o evaluare anterioară a beneficiului. Acest lucru nu influențează în niciun fel prezenta evaluare a beneficiilor.

^fPrezenta evaluare include pacienții cu adenocarcinom al GEJ.

^gÎn studiile KEYNOTE 062, KEYNOTE 590 și KEYNOTE 859 au fost incluși doar pacienții cu un PS ECOG de 0 sau 1. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate la pacienții cu ECOG PS \geq 2.



IQWiG a menționat că, în general, există dovezi ale unui beneficiu adițional semnificativ statistic pentru obiectivul primar supraviețuirea globală, OS. Rezultatele pentru obiectivele secundare de morbiditate, calitatea vieții legată de sănătate și efecte secundare nu sunt adecvate pentru această evaluare a beneficiilor. Având în vedere lipsa analizei evenimentelor adverse (EA) ce implică sistemul imunitar, este de așteptat un potențial dezavantaj pentru această terapie. Cu toate acestea, chiar dacă există dezavantaje pentru aceste obiective, nu se poate presupune că efectul pozitiv raportat la supraviețuirea generală va fi complet pus sub semnul întrebării. Totuși, amploarea beneficiului adițional nu poate fi cuantificată în ansamblu, prin urmare IQWiG a concluzionat că există ***indiciu de beneficiu adițional necuantificabil.***

Conform precizărilor de la subcapitolul 1.2. Verlauf des Projekts din raportul de evaluare IQWiG: „Responsabilitatea pentru această evaluare și pentru rezultatele evaluării revine exclusiv IQWiG. Evaluarea este trimisă către G-BA pentru publicare, care efectuează o procedură de comentarii referitoare la evaluarea beneficiilor. Decizia privind beneficiul adițional este luată de G-BA în urma procesului de avizare”.

IQWiG a menționat că evaluarea descrisă mai sus se abate de la evaluarea companiei, care susține dovezi ale unui beneficiu adițional considerabil. Procedura de obținere a unei declarații din partea companiei privind beneficiul adițional este o propunere din partea IQWiG. **G-BA decide asupra beneficiului adițional.**

Ca urmare a raportului de evaluare efectuat de IQWiG, G-BA a emis decizia din data de 20.06.2024 (publicată pe site-ul oficial în data de 30.08.2024) referitoare la beneficiul adițional al medicamentului Keytruda (pembrolizumab), pentru indicația nouă aprobată de EMA conform Deciziei CE nr.8190/23.11.2023, de tratament de primă linie al adenocarcinomului gastric/GEJ HER-2 negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, în asociere cu fluoropirimidină și săruri de platină la pacienții adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

Evaluarea G-BA s-a bazat pe rezultatele studiilor de fază III Keynote 062, Keynote 590 și Keynote 859, prezentate într-o meta-analiză, în care pembrolizumab în combinație cu fluoropirimidină și chimioterapia pe bază de platină este comparat cu chimioterapia ce include cisplatină + 5-fluorouracil sau capecitabină + cisplatină sau oxaliplatin + capecitabină.

G-BA a luat în considerare în evaluarea beneficiului adițional, datele pentru o subpopulație relevantă, considerată a fi adecvată din studiile rezumate meta-analitic Keynote 062 și Keynote 859, la intervalele de date prespecificate.

Pentru obiectivul primar de supraviețuire globală, a existat un avantaj statistic semnificativ în ceea ce privește timpul de supraviețuire pentru tratamentul cu pembrolizumab + chimioterapie în comparație cu chimioterapia, care a inclus cisplatină + 5-fluorouracil sau cisplatină + capecitabină sau oxaliplatin + capecitabină.

Datele prezentate privind obiectivele secundare de morbiditate, calitatea vieții legată de sănătate și efecte secundare nu sunt evaluabile, deoarece cerințele esențiale pentru dovezile privind beneficiul adițional nu sunt considerate a fi îndeplinite, iar baza de date disponibilă nu permite o evaluare adecvată în ansamblu.

Aceasta înseamnă că singurul avantaj minor în ceea ce privește supraviețuirea globală ca obiectiv final primar nu poate fi măsurat cu rezultatele obiectivelor de morbiditate, calitatea vieții legată de sănătate și efecte secundare.

Prin urmare, un beneficiu adițional nu poate fi cuantificat pe baza dovezilor existente.

În final, ***G-BA concluzionează că nu există niciun beneficiu adițional dovedit*** pentru pembrolizumab în asociere cu chimioterapia pe bază de fluoropirimidină și platină în terapia de primă linie a pacienților adulți cu adenocarcinom gastric/GEJ HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, cu tumori care exprimă PD-L1 cu CPS ≥ 1 .

Observație SETS

Subliniem că atât evaluarea IQWIG, cât și G-BA menționează ***dovezi ale unui beneficiu adițional semnificativ statistic pentru supraviețuirea globală, OS*** pentru populația totală de pacienți inclusă în indicația autorizată, respectiv pentru populația de pacienți notată ***P***: pacienți adulți cu adenocarcinom gastric/GEJ HER 2-, local avansat/metastatic nerezecabil ce exprimă PD-L1 cu un ***CPS ≥ 1*** , pentru care Keytruda în asociere cu ChT (fluoropirimidine + săruri de platină) reprezintă terapie de linia 1.

De asemenea, menționează că rezultatele pentru obiectivele secundare de morbiditate, calitatea vieții legată de sănătate și efecte secundare nu sunt adecvate pentru această evaluare a beneficiilor, iar avantajul minor în ceea ce privește OS ca obiectiv final primar nu poate fi măsurat raportat la rezultatele obiectivelor secundare, prin urmare ***un beneficiu adițional nu poate fi cuantificat pe baza dovezilor existente.***

G-BA reprezintă autoritatea care ia decizia finală referitoare la beneficiul adițional al unei terapii, evaluat de IQWIG față de terapia de comparație adecvată (stabilită de G-BA) și care a concluzionat, în final, ***că nu există niciun beneficiu adițional dovedit.***

Cu toate acestea, SETS consideră că concluzia G-BA trebuie privită în contextul în care nu au existat dovezi care să permită cuantificarea unui beneficiu adițional, așa cum a fost prezentat în ambele rapoarte de evaluare ale celor două autorități (IQWIG și G-BA). Prin urmare, în acord cu criteriul 2.4 al Tabelului nr.4 și cu punctul 3 al Notei din subsolul tabelului, SETS va acorda punctajul aferent unui ***beneficiu necuantificabil*** pentru evaluarea autorităților germane.

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 total în 11 state membre ale Uniunii Europene*** (Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Malta, Portugalia și Suedia) ***și Marea Britanie.***

4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile actuale recomandă testarea receptorului 2 al factorului de creștere epidermică uman (HER2) pentru pacienții cu adenocarcinom de joncțiune esogastrică metastatic. Expresia PD-L1 este asociată cu un prognostic slab la pacienții cu cancer gastric, iar ghidurile Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă ca statusul HER2, expresia PD-L1 și scorul combinat pozitiv CPS să fie evaluate la pacienții cu cancer gastric local avansat sau metastatic, pentru a adapta tratamentul de primă linie asociat chimioterapiei în funcție de rezultatele acestor testări genetice.

Terapiile de primă linie recomandate de ghiduri pacienților cu un scor de performanță al Eastern Cooperative Oncology Group de la 0 la 2 și fără comorbidități semnificative sunt reprezentate de chimioterapia dublă pe bază de fluoropirimidină (5-fluorouracil sau capecitabină sau S-1 [tegafur-gimeracil-oteracil]) asociată cu chimioterapia pe bază de platină (cisplatină sau oxaliplatin – de preferat la pacienții vârstnici). Irinotecan-5-FU poate fi considerată o opțiune alternativă pentru pacienții care nu tolerează compușii platinei.

Datorită nivelelor mai mari de toxicitate și beneficiului de supraviețuire incert față de regimurile de ChT dublet de primă linie recomandate, ChT triplet pe bază de taxani nu este recomandată ca abordare standard.

Dintre toate aceste regimuri ChT recomandate, doar capecitabina în asociere cu compușii platinei are APP și este rambursată pentru tratamentul de primă linie al cancerului gastric avansat, însă nu este autorizată pentru toate populațiile de pacienți cuprinse în indicația ce face obiectul acestei evaluări.

Ca terapii de linia 1 în tratamentul cancerului gastric/GEJ local avansat/metastatic nerezecabil, ghidurile recomandă și imunoterapia în asociere cu ChT. Astfel, Trastuzumab + ChT este autorizată la populația de pacienți cu status tumoral HER2 pozitiv, iar nivolumab + ChT este autorizată și rambursată la populația de pacienți cu tumori HER2 negative, ce exprimă PD-L1 cu CPS ≥ 5 (o subpopulație a indicației de față).

Conform datelor prezentate la Capitolul 2, evaluările HTA efectuate de HAS, NICE/SMC și IQWIG/G-BA au luat în considerare 2 populații de pacienți ale indicației autorizate de la punctul 1.9, respectiv:

- subpopulația de pacienți, **SP**: *pacienți adulți cu adenocarcinom gastric/GEJ HER 2-, local avansat/metastatic nerezecabil ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 10 , pentru care Keytruda în asociere cu ChT (fluoropirimidine + săruri de platină) reprezintă terapie de linia 1 și*
- populația totală de pacienți inclusă în indicație, **P**: *pacienți adulți cu adenocarcinom gastric/GEJ HER 2-, local avansat/metastatic nerezecabil ce exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 , pentru care Keytruda în asociere cu ChT (fluoropirimidine + săruri de platină) reprezintă terapie de linia 1.*

Pe baza argumentelor prezentate anterior, alternativele terapeutice rambursate pentru tratamentul de linia 1 al cancerului gastric/GEJ avansat nu respectă definiția comparatorului pentru populația totală P a indicației evaluate.



Pentru subpopulația SP de pacienți, asocierea nivolumab + ChT autorizată ca terapie de linia 1 la populația de pacienți cu adenocarcinom gastric/GEJ/esofagian avansat HER-2 negativ, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu CPS ≥ 5 , corespunde definiției comparatorului și este rambursată conform protocolului terapeutic de mai jos:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM

10. CANCER GASTRIC, DE JONȚIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de jonțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PDL1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 .

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație și linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom gastric, de jonțiune eso-gastrică sau esofagian, inoperabil sau metastatic
- Status HER 2 negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5
- Status de performanță ECOG 0 sau 1

De asemenea, sunt eligibili pentru includerea în tratament și pacienții cu adenocarcinom gastric, de jonțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ și expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5 care au încheiat de peste 6 luni neoadjuvanța sau adjuvanța (chimioterapie sau radio-chimioterapie)

III. Criterii de excludere

- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Status HER2 pozitiv
- Expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) < 5

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- o Metastaze cerebrale active, netratate
- o Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab)
- o Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
- o Boala interstițială pulmonară simptomatică
- o Insuficiența hepatică severă
- o Infecție HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)

**) Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 , metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de jonțiune eso-gastrică sau esofagian. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică:

*- Evaluare clinică și imagistică pentru **certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. **Sunt permise excepții justificate***

- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte)

Doze:

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii (...)"

Prin urmare, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru subpopulația SP inclusă în indicația evaluată, comparând efectiv costurile terapiei cu pembrolizumab cu costurile terapiei cu nivolumab (ambele se administrează în asociere cu aceeași ChT dublet) pentru o perioadă de 24 luni (așa cum menționează protocolul anterior pentru nivolumab și perioada maximă de administrare a terapiei cu pembrolizumab în studiul KEYNOTE-859).

Tabel nr. 5: Calculul costurilor terapiei (PAM conform OMS nr.5994/2024 publicat în M.Of. Nr. 96/03.02.2025)

DCI	DC	Ambalaj	PAM/am b (lei)	Administrare conform RCP	Cost terapie 2 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
Nivolumabum	Opdivo 10 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1fl x 12 ml (120 mg)	6587,95	34 adm x 3 fl (2 ani)	671.970,90	-
Pembrolizumabum	Keytruda 25 mg/ml conc.pt.sol.perf.	Cutie x 1 fl x 4 ml (100 mg)	13222,45	34 adm x 2 fl (2 ani)	899.126,60	+ 33, 80

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; adm – administrări ale dozei de medicament.

Calculul costurilor terapiei cu Keytruda reflectă mai mult de **3% costuri** față de comparatorul Opdivo, per pacient, pe durata de timp de 2 ani utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj SP	Punctaj P
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15	N/A
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15 ¹	15

2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15 ²	15
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		
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20	20
4. Costurile terapiei		
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0	-
TOTAL	65	50

N/A – nu se aplică ;

1 – Avizul pozitiv acordat de NICE/SMC pentru populația totală P a indicației evaluate presupune acordarea unui aviz pozitiv și pentru subpopulația SP inclusă în populația totală P a aceleiași indicații autorizate, prin urmare și acordarea aceluiași punctaj ;

2 – Având în vedere că beneficiul adițional necuantificabil a fost acordat de IQWiG și G-BA pentru întreaga populație P a indicației evaluate, pe baza aceluiași considerente menționate în rapoartele de evaluare a celor 2 autorități germane, se presupune că aceleași considerente se aplică și subpopulației SP și implicit și aceeași amploare a beneficiului adițional.

6. CONCLUZII

- Adenocarcinoamele gastrice sau ale joncțiunii esogastrice avansate nerezecabile sau metastatice reprezintă boli grave, care pun viața pacienților în pericol.

- Dovezile care susțin indicația evaluată se bazează pe subpopulația din studiul KEYNOTE-859 cu CPS \geq 1, care a reprezentat 78% din populația ITT. Datele de eficacitate 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, OS:

- în populația CPS \geq 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 \geq 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 OS, respectiv o creștere aproximativă a OS de 2 luni pentru subpopulația cu CPS \geq 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 OS și PFS) 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, care nu au în prezent acces la imunoterapie.
- Cu toate acestea, conform punctajului acordat la Capitolul 5, SETS nu are posibilitatea de recomandare pentru rambursare a medicamentului Keytruda pentru populația totală inclusă în indicația evaluată, respectiv populația de pacienți P cu $CPS \geq 1$, având în vedere prevederile criteriului 1 de evaluare din Tabelul 4 și acordarea beneficiului terapeutic de către HAS pentru subpopulația de pacienți SP cu $CPS \geq 10$, așa cum a fost prezentat detaliat la Capitolul 2.

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 asociere cu chimioterapie care conține 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 adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un **CPS ≥ 10** ”, întrunește punctajul de **includere 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 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 adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un **CPS ≥ 10** ”.



Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA :[Keytruda, INN-pembrolizumab](#)
2. EPAR KEYTRUDA: [Keytruda, INN-pembrolizumab](#)
3. AVIS HAS: [KEYTRUDA 25mg/ml](#),
4. NICE GUIDANCE: [Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma](#)
5. SMC ADVICE: [pembrolizumab-keytruda-final-june-2024-for-website.pdf](#)
6. IQWiG: [A24-02 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#)
7. Decizie G-BA: [Beschluss](#)
8. ESMO 2022: [Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆](#)
9. NCCN 2024: [gastric.pdf](#)
10. KEYNOTE-062: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02494583>
11. KEYNOTE-590: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03189719>
12. *Journal of Clinical Oncology* 2024, *Final overall survival results from phase 3 SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma:* https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4036
13. *Nature Medicine* 2023, *Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial:* <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02465-7>

Raport finalizat in data de: 10.03.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu