



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent, la adulți care prezintă progresie a bolii în timpul sau după tratamentul anterior cu o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radiații

Data depunerii dosarului

06.12.2023

Numărul dosarului

38201

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pembrolizumabum
1.2. DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: L01FF02
1.4 Data eliberării APP: 21.07.2015
1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda
1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică: soluție, mărimea ambalajului*

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. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 82/29.01.2024

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

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : KEYTRUDA este indicat în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent, la adulți care prezintă progresie a bolii în timpul sau după tratamentul anterior cu o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia, și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radiații.

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.

KEYTRUDA în asociere cu lenvatinib

Atunci când este utilizat în asociere cu lenvatinib, administrarea unuia sau ambelor medicamente trebuie întreruptă, după caz. Administrarea lenvatinib trebuie amânată, doza trebuie scăzută sau tratamentul trebuie întrerupt, în conformitate cu instrucțiunile din RCP pentru lenvatinib cu privire la asocierea cu pembrolizumab. Nu este recomandată reducerea dozei pentru KEYTRUDA.

Pacienții tratați cu KEYTRUDA trebuie să primească cardul pacientului și să fie informați despre riscurile administrării KEYTRUDA.

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 DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Merck Sharp & Dohme România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „KEYTRUDA este indicat în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent, la adulți care prezintă progresie a bolii în timpul sau după

tratamentul anterior cu o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia, și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radiații”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

Cancerul endometrial (EC) – caracteristici, epidemiologie, management și tratament

Adenocarcinomul endometrului este cel mai frecvent tip histologic de cancer uterin, clasificat în două tipuri principale clinico-patologice și moleculare: tipul I este mai frecvent (70-80%) și mai puțin agresiv, reprezentat de subtipul cu histologie endometrioidă și tipul II care cuprinde subtipuri non-endometrioidice (carcinoame seroase, cu celule clare și nediferențiate, carcinosarcom/tumoare Mülleriană mixtă malignă), de obicei cu prognostic mai slab și care nu sunt în mod clar asociate cu stimularea estrogenului.

Au fost identificate patru subtipuri moleculare semnificative clinic, cu prognoze clinice diferite: (i) tumori POLE (cu ultra-mutații), (ii) tumori instabile microsatelitar (MSI-H), (iii) cu număr de copii redus și (iv) cu număr mare de copii.

EC reprezintă unul dintre cancerele cu o rată înaltă de instabilitate microsatelitară, dMMR/MSI-H (media de aproximativ 34%). Instabilitatea microsateliților este rezultatul incapacității enzimelor de reparare a nepotrivirii ADN-ului, de a repara mutațiile aleatorii care conduc la tumorigeneză. Aproximativ 15% dintre pacientele cu EC tratată anterior prezintă tumori cu MSI-H sau dMMR.

Majoritatea pacientelor cu cancer endometrial prezintă exces de estrogen și au de obicei un profil clinic caracteristic care cuprinde un indice de masă corporală ridicat, adesea asociat cu alte componente ale sindromului metabolic (de exemplu, hipertensiune arterială, diabet), corelând cu caracteristici de prognostic bun ale cancerului endometrial, inclusiv grad scăzut al tumorii, histologie endometrioidă și prezentare în stadiul incipient.

Tumorile asociate cu anomalii de reparare a nepotrivirii ADN-ului și cu sindromul Lynch par a fi distincte, cu factori de prognostic mai nefavorabil și cu un rezultat clinic mai slab. Alți factori de risc pentru cancerul endometrial includ terapia cu estrogen, tumorile producătoare de estrogeni și menarha precoce/menopauza târzie.

Majoritatea pacientelor cu cancer endometrial au boală localizată (67%), în timp ce 21% au boală regională, iar aproximativ 9% au metastaze la distanță. Prognosticul pentru EC este influențat semnificativ de stadiul bolii. Pacientele cu boală localizată au o rată de supraviețuire la 5 ani de 95%, în timp ce cele cu boală metastatică regională și metastaze la distanță au rate de supraviețuire la 5 ani de 69%, respectiv 16,8%. Aproximativ 20% din cazurile EC recidivează cu prognostic nefavorabil. Populația de paciente cu EC recurentă este eterogenă în ceea ce privește subtipurile și gradele histologice, stadiile la diagnosticul inițial, terapia prealabilă, durata intervalelor fără recidivă și localizarea recidivelor (distal sau local). În general, supraviețuirea mediană a pacientelor cu boală recurentă sau avansată este de 12 luni.

Epidemiologie



Cancerul endometrial reprezintă al șaselea cel mai frecvent cancer în rândul femeilor din întreaga lume și cel mai frecvent cancer ginecologic din țările dezvoltate. Numărul estimat de cazuri noi și decese datorate EC în 2018 a fost de 121.600, respectiv 26.000. Peste 90% din cazurile de cancer endometrial apar la femei > 50 de ani, cu o vârstă medie la diagnosticare de 63 de ani.

Management

Tratamentul EC poate varia în funcție de grad, histologie, stadiul bolii și statusul MSI/MMR. În prezent, principalul tratament al EC este intervenția chirurgicală cu histerectomie și salpingo-ooforectomie bilaterală; pe baza stratificării riscului, se utilizează tratament adjuvant, inclusiv brahiterapie, RT (radioterapie) pelvină cu fascicul extern și/sau chimioterapie. Pacientele cu boală avansată (definită ca stadiul IIIA-IV FIGO) sau boală recurentă trebuie luate în considerare pentru intervenție chirurgicală, numai dacă se anticipează că se poate realiza citoreducerea fără boală reziduală macroscopică. RT poate fi utilizată ca tratament primar la pacientele cu boală nerezecabilă sau în cazul în care există contraindicații medicale pentru intervenția chirurgicală.

Terapia hormonală este indicată pacienților cu cancer endometrial avansat sau recurent și histologie endometrioidă. Răspunsul la terapia hormonală este destul de variabil, de exemplu, luând în considerare factorii patologici, terapia hormonală este mai probabil să fie eficientă în tumorile endometrioide de gradul 1 sau 2. Pozitivitatea expresiei ER și/sau PgR ar putea fi un factor predictiv de răspuns la terapia endocrină. Terapia hormonală (în general sunt recomandate progestativele) este tratamentul sistemic preferat de 1L pentru tumorile de gradul 1 sau 2 cu expresie pozitivă pentru receptorii hormonalni, în absența bolii cu progresie rapidă.

Cancerul endometrial este o boală relativ chimio-sensibilă, antraciclinele, medicamentele pe bază de platină și taxanii s-au dovedit a fi cei mai activi agenți. Conform ghidurilor ESMO, standardul de îngrijire îl reprezintă carboplatina și paclitaxel ca tratament de primă linie. Conform ghidurilor NCCN, chimioterapia pe bază de platină este terapia sistemică standard de primă linie pentru pacientele cu boală metastatică, recurentă sau cu risc ridicat.

Dovezile care susțin utilizarea chimioterapiei de linia a doua după terapia cu compuși ai platinei, la pacientele cu cancer endometrial, sunt limitate, în special atunci când intervalul fără tratament după chimioterapia de linia a doua este < 6-12 luni și nici un regim specific nu poate fi recomandat ca tratament standard de îngrijire pentru chimioterapia de linia a doua. Doxorubicina și paclitaxelul sunt considerate cele mai active terapii. La pacientele cu o perioadă lungă fără tratament cu compuși ai platinei, poate fi luată în considerare reintroducerea acestora în terapie. Chimioterapia citotoxică ca tratament de linia a doua pentru EC avansată este asociată cu rate scăzute de răspuns ($\leq 15\%$), PFS limitată (4 luni) și toxicitate.

În UE, anticorpul anti-PD1 Jemperli (dostarlimab) a fost aprobat în 2021 pentru tratamentul pacienților adulte cu cancer endometrial recidivant sau avansat (EC) cu deficiență de reparare a nepotrării ADN-ului (dMMR)/instabilitate ridicată a microsateleților (MSI-H), care a progresat în timpul sau în urma unui tratament

anterior cu un regim care conține săruri de platină. În alte țări din afara UE, pembrolizumab ca monoterapie este aprobat pentru un subgrup selectat de paciente cu tumori solide MSI-H sau dMMR, inclusiv cele cu EC.

Lenvatinib în asociere cu pembrolizumab a primit aprobare accelerată, condiționată sau provizorie în SUA, Canada și Australia pentru tratamentul pacientelor cu EC avansată care nu este MSI-H sau dMMR, care au înregistrat progresia bolii în urma terapiei sistemice anterioare și nu sunt candidate pentru chirurgie curativă sau radiații, pe baza rezultatelor studiului 111/KEYNOTE-146 de faza 1b/2 cu un singur braț. În iulie 2021, FDA a autorizat asocierea pembrolizumab și lenvatinib pentru indicația de mai sus la pacientele care nu prezintă MSI-H sau dMMR, care au înregistrat progresia bolii în urma terapiei sistemice anterioare în orice stadiu al bolii și nu sunt candidate pentru intervențiile chirurgicale curative sau radiații, pe baza studiului 309/KEYNOTE-775.

Ghidurile ESMO 2022 de diagnostic, tratament și urmărire al cancerului endometrial

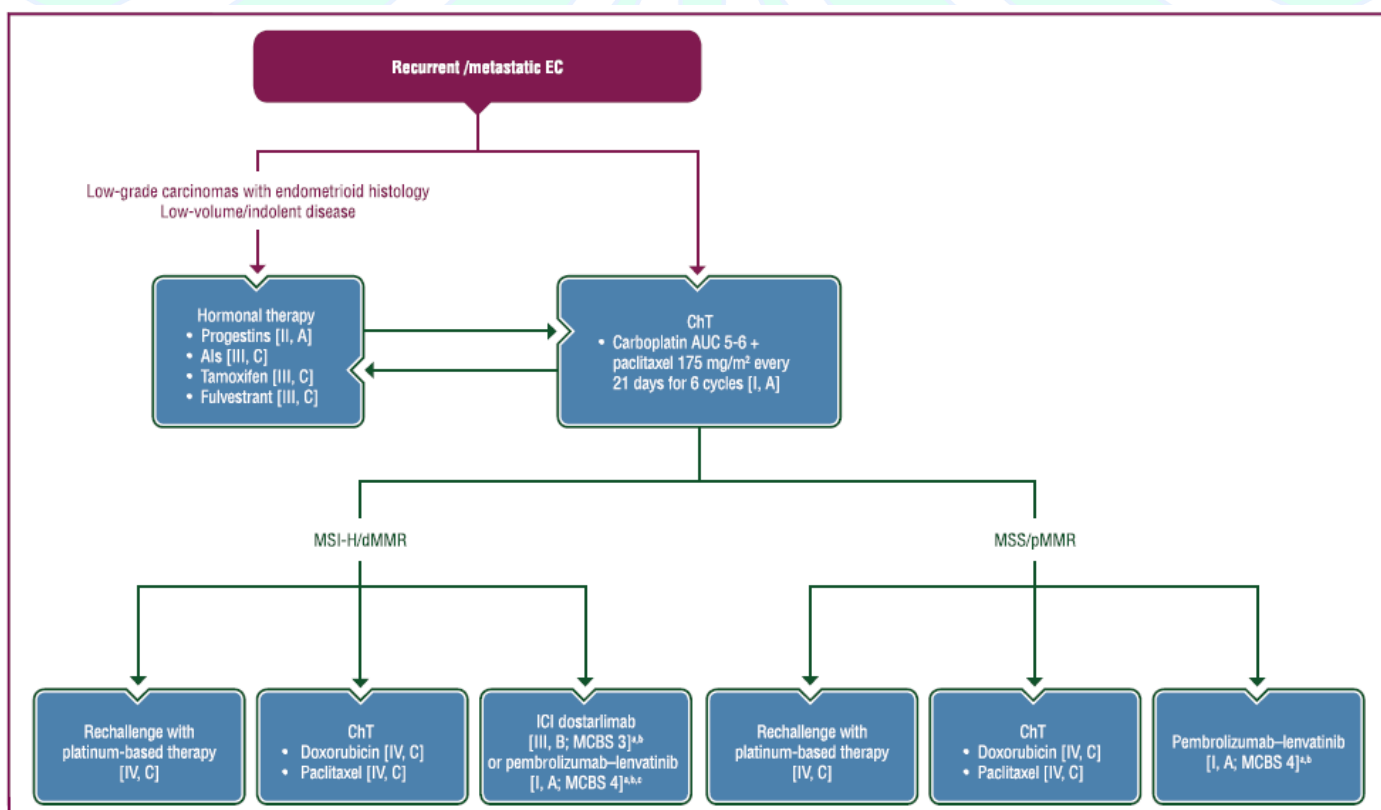


Figura 1. Tratamentul EC recurent/metastatic

Mov: categorii generale sau stratificare; albastru: terapie anticancer sistemică. AI, inhibitor de aromatază; AUC, aria sub curbă; ChT, chimioterapie; dMMR, repararea nepotrivirii deficitare; EC, cancer endometrial; ICI, inhibitor al punctului de control imun; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSI-H, instabilitate microsatelitară - mare; MSS, microsatelit stabil; pMMR, normalitate în repararea nepotrivirilor.

^aLa pacienții eligibili pentru tratament suplimentar după eșecul terapiei pe bază de platină.

^bESMO-MCBS v1.1116 a fost folosit pentru a calcula scorurile pentru noile terapii/indicații aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente sau de Food and Drug Administration (FDA).

^cAprobarea FDA este limitată la pacientele ale căror tumori nu sunt MSI-H sau dMMR.

Recomandările ghidurilor ESMO pentru EC metastatică, MSS/pMMR prezentate în figura 1 de mai sus, sunt după cum urmează:

- **Nu există un standard de îngrijire pentru ChT de linia a doua.** Terapiile cu doxorubicină și paclitaxelul administrat săptămânal sunt considerate cele mai active terapii [IV, C];
- Monoterapia cu ICB (inhibitorii punctelor de control) ar putea fi luată în considerare după eșecul terapiei pe bază de săruri de platină la pacientele cu MSI-H/dMMR EC [III, B];
- Dostarlimab a fost recent aprobat de EMA și FDA ca monoterapie pentru tratamentul pacientelor adulte cu EC dMMR/MSI-H recurent sau avansat care a progresat în timpul sau în urma unui tratament anterior cu un regim pe bază de săruri de platină [III, B; (ESMO-MCBS) v1.1: 3];
- Pembrolizumab este aprobat de FDA pentru tratamentul tumorilor solide TMBH (pe baza testului genetic FoundationOne CDx), care au progresat după terapia anterioară pentru EC [III, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; nu este aprobat de EMA];
- Pembrolizumab-lenvatinib este aprobat de EMA pentru pacientele cu EC care au eșuat la o ChT precedentă pe bază de săruri de platină și care nu sunt candidate pentru intervenții chirurgicale curative sau RT. Aprobarea FDA este pentru pacientele cu EC ale căror tumori nu sunt dMMR/MSI-H [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4].

Recomandările ghidurilor NCCN 2024 de tratament sistemic de linia 1, a 2-a și ulterioare al EC recurent sunt prezentate în figura 2 de mai jos.


 National Comprehensive Cancer Network® NCCN Guidelines Version 1.2024 Endometrial Carcinoma		NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion
SYSTEMIC THERAPY FOR ENDOMETRIAL CARCINOMA		
RECURRENT DISEASE ^{h,i}		
First-Line Therapy for Recurrent Disease ^l	Second-Line or Subsequent Therapy	
<p>Preferred</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)^{k,7} • Carboplatin/paclitaxel/pembrolizumab (except for carcinosarcoma) (category 1)^{b,c,d,8} • Carboplatin/paclitaxel/dostarlimab-gxly (category 1)^{c,d,e,9} • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^{d,g} • (for HER2-positive uterine serous carcinoma)^{d,10} • Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab^{d,g} • (for HER2-positive carcinosarcoma)^{f,10} <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboplatin/docetaxel^l • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^{d,m,11,12} <p>Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy: after prior platinum-based therapy including neoadjuvant and adjuvant)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMR-proficient (pMMR) tumors <ul style="list-style-type: none"> ▶ Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)^{c,13} • TMB-H tumorsⁿ <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pembrolizumab^{c,14} • MSI-H/dMMR tumors^o <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pembrolizumab^{c,15} ▶ Dostarlimab-gxly^{c,16} 	<p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/doxorubicin¹⁷ • Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel^{p,14} • Cisplatin • Carboplatin • Doxorubicin • Liposomal doxorubicin • Paclitaxel¹⁴ • Albumin-bound paclitaxel^q • Topotecan • Bevacizumab^{m,r,19} • Temozolomide²⁰ • Cabozantinib • Docetaxel (category 2B) • Ifosfamide (for carcinosarcoma) • Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)²¹ • Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma) <p>Useful in Certain Circumstances (Biomarker-directed therapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pMMR tumors <ul style="list-style-type: none"> ▶ Lenvatinib/pembrolizumab (category 1)^{c,13} • TMB-H tumors^{n,12} <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pembrolizumab^c • MSI-H/dMMR tumors^o <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pembrolizumab^{c,15} ▶ Dostarlimab-gxly^{c,16} ▶ Avelumab^c ▶ Nivolumab^{c,22} • HER2-positive tumors (IHC 3+ or 2+) <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki²³ • <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors <ul style="list-style-type: none"> ▶ Larotrectinib ▶ Entrectinib 	

Figura 2. NCCN 2024 – Terapia sistemică pentru EC recurent

Eficacitate și siguranță clinică – studiul clinic KEYNOTE 775: Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere la pacientele cu cancer endometrial avansat, tratate anterior cu chimioterapie sistemică

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu lenvatinib a fost investigată în KEYNOTE-775, un studiu randomizat, multicentric, deschis, controlat activ, efectuat la paciente cu EC avansat, care au fost tratate anterior cu cel puțin o schemă de chimioterapie pe bază de săruri de platină, indiferent de stadiul bolii, inclusiv administrată ca terapie neoadjuvantă și adjuvantă. Participanților li s-au putut administra în total până la 2 tratamente care conțin săruri de platină, atâta timp cât unul a fost administrat ca tratament neoadjuvant sau adjuvant. Studiul a exclus pacientele cu sarcom endometrial, carcinosarcom, fistulă de grad ≥ 3 preexistentă, TA necontrolată ($> 150/90$ mmHg), afectare cardiovasculară semnificativă sau prezența unui eveniment cardiovascular în ultimele 12 luni, sau pacientele care au avut boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul MMR (dMMR sau pMMR [competență de reparare a nepotrivirii AND-ului - *mismatch repair proficient*]), utilizând un test IHC validat. Categoria pMMR a fost stratificată în continuare în funcție de statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și antecedente de radiații la nivel pelvin.

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

- pembrolizumab 200 mg administrat intravenos la interval de 3 săptămâni în asociere cu lenvatinib 20 mg administrat oral, o dată pe zi.
- alegerea investigatorului constând fie în doxorubicină 60 mg/m^2 la interval de 3 săptămâni, fie în paclitaxel 80 mg/m^2 săptămânal, 3 săptămâni cu administrare/1 săptămână pauză în administrare.

Tratamentul cu pembrolizumab și lenvatinib a continuat până la confirmarea progresiei bolii pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST v1.1, până la apariția toxicității inacceptabile, sau **pentru pembrolizumab o perioadă de maxim 24 luni**. În cazul în care a fost considerat de către investigatorul care administrează tratamentul că pacienta a obținut un beneficiu clinic și tratamentul a fost tolerat, administrarea tratamentului din studiu a fost permisă și după confirmarea progresiei bolii definite pe baza RECIST. La un număr total de 121/411 (29%) dintre pacientele tratate cu pembrolizumab și lenvatinib s-a administrat tratament de studiu care a continuat după confirmarea progresiei bolii definite pe baza RECIST. Durata mediană a tratamentului administrat după confirmarea progresiei bolii a fost de 2,8 luni. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 8 săptămâni. Un număr total de 827 paciente au fost înrolate și randomizate pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu lenvatinib (n=411) sau doxorubicină (n=306) sau paclitaxel (n=110), conform alegerii investigatorului.

Caracteristicile inițiale ale acestor paciente au fost: vârsta mediană de 65 ani (interval: 30 până la 86); 50% cu vârsta de 65 ani sau peste; 61% de rasă caucaziană, 21% asiatice și 4% de rasă neagră; status de performanță ECOG de 0 (59%) sau de 1 (41%) și **84% cu status tumoral pMMR, iar 16% cu status tumoral dMMR**. Subtipurile histologice au fost carcinom endometrioid (60%), seros (26%), carcinom cu celule clare (6%), mixt (5%) și altele (3%). **Tuturor**

celor 827 dintre aceste paciente li s-a administrat tratament sistemic anterior pentru EC: 69% au avut unul, 28% au avut două și 3% au avut trei sau mai multe tratamente sistemice anterioare. La 37% dintre paciente s-a administrat doar tratament anterior neoadjuvant sau adjuvant.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost SG și SFP (pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1). Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus RRO, pe baza evaluării prin BICR utilizând RECIST 1.1. La analiza intermediară pre-specificată, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG și SFP. Analiza finală pre-specificată a SG, cu o durată a perioadei de monitorizare suplimentară de aproximativ 16 luni de la analiza intermediară (durată mediană globală a perioadei de monitorizare de 14,7 luni [interval: 0,3 până la 43 luni]) a fost efectuată fără ajustarea multiplicității. Rezultatele de eficacitate în funcție de subgrupurile MMR au fost în concordanță cu rezultatele generale ale studiului. Rezultatele privind SFP, RRO și durata răspunsului la analiza intermediară și rezultatele privind SG la analiza finală sunt prezentate în Tabelul 1. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG la analiza finală și SFP la analiza intermediară sunt ilustrate în figurile 3 și respectiv 4.

Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate ale studiului KEYNOTE-775

Criteriu final de evaluare	Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni Lenvatinib n=411	Chimioterapie* n=416
SG		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	276 (67%)	329 (79%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	18,7 (15,6 - 21,3)	11,9 (10,7 - 13,3)
Risc relativ† (ÎI 95%)	0,65 (0,55 - 0,77)	
Valoarea p ^b	< 0,0001	
SFP^b		
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	281 (68%)	286 (69%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	7,2 (5,7 - 7,6)	3,8 (3,6 - 4,2)
Risc relativ† (ÎI 95%)	0,56 (0,47 - 0,66)	
Valoarea p [†]	< 0,0001	
Rata răspunsului obiectiv^b		
RRO [§] % (ÎI 95%)	32% (27 - 37)	15% (11 - 18)
Răspuns complet	7%	3%
Răspuns parțial	25%	12%
Valoarea p [¶]	< 0,0001	
Durata răspunsului^b		
Durata mediană exprimată în luni [#] (interval)	14,4 (1,6+ - 23,7+)	5,7 (0,0+ - 24,2+)

* Doxorubicină sau Paclitaxel; † Pe baza modelului stratificat de regresie Cox; ‡ Valoarea p nominală unilaterală pentru analiza finală, pe baza testului log-rank stratificat. La analiza intermediară pre-specificată a SG, cu o durată mediană a perioadei de monitorizare de 11,4 luni (interval: 0,3 până la 26,9 luni), a fost obținută o superioritate semnificativă statistic pentru SG la compararea administrării pembrolizumab în asociere cu lenvatinib cu administrarea de chimioterapie (RR: 0,62 [ÎI 95%: 0,51 - 0,75] Valoarea p < 0,0001); ‡ La analiza intermediară pre-specificată; † Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat; § Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial; ¶ Pe baza metodei lui Miettinen și Nurminen, stratificat în funcție de statusul MMR, statusul de performanță ECOG, regiunea geografică și antecedente de radiații la nivel pelvin; # Pe baza estimării Kaplan-Meier.

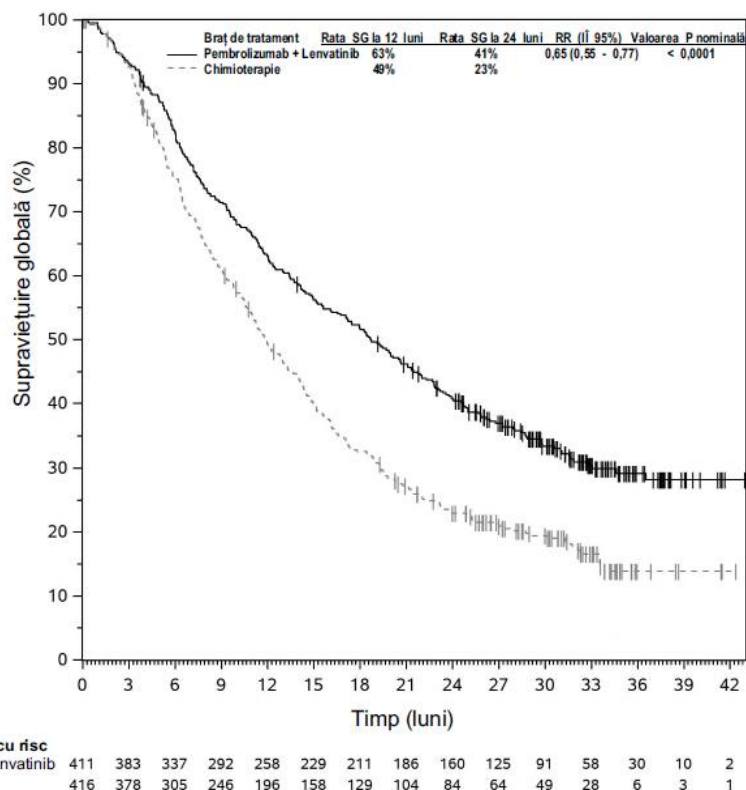


Figura 3: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii globale, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-775 (populația cu intenție de tratament)

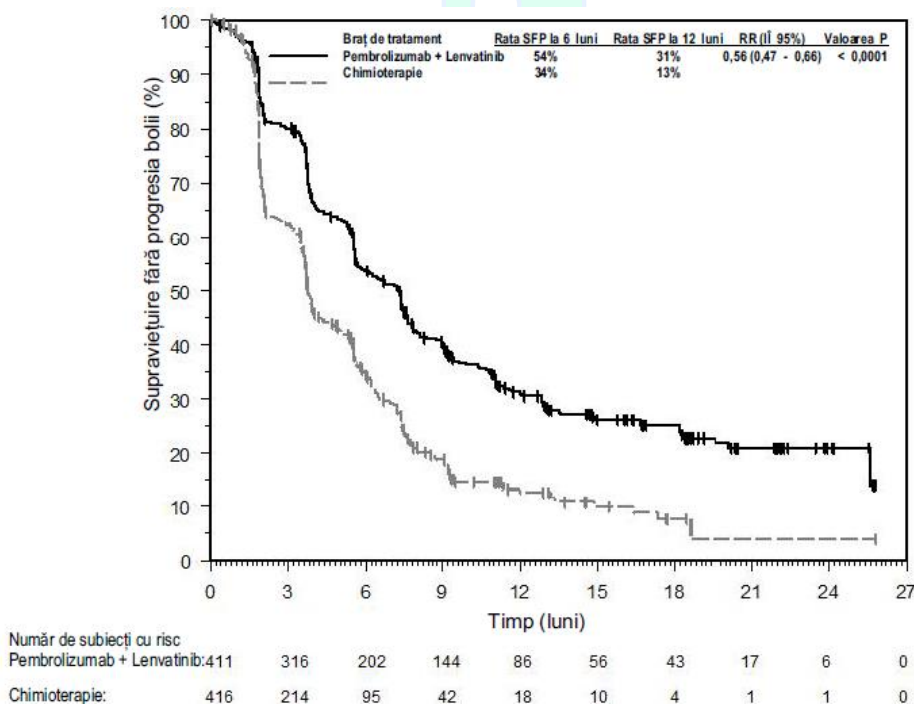


Figura 4: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii, în funcție de brațul de tratament din studiul KEYNOTE-775 (populația cu intenție de tratament)

Toleranță

Procentul EA (evenimentelor adverse) de gradul 3-5 a fost de 88% în grupul tratat cu lenvatinib + pembrolizumab și de 73% în grupul tratat cu doxorubicină sau paclitaxel în monoterapie. Procentul reacțiilor adverse grave a fost de 53% în grupul tratat cu lenvatinib + pembrolizumab și de 30% în grupul tratat cu doxorubicină sau paclitaxel în monoterapie.

Principalele efecte adverse de interes deosebit asociate cu pembrolizumab au fost: hipotiroidismul (58%, dintre care 1% de gradul 3-4), hipertiroidismul (12%, dintre care 1% de gradul 3), colita (5%, dintre care 2% de gradul 3-5).

Principalele efecte adverse de interes deosebit asociate cu lenvatinib au fost: hipotiroidismul (68%, dintre care 1% de gradele 3-4), hipertensiunea arterială (65%, dintre care 39% de gradele 3-4), hepatotoxicitatea (34%, dintre care 18% de gradele 3-4), proteinurie (30%, dintre care 6% de clasele 3-4), hemoragie (24%, dintre care 3% de clasele 3-5), sindromul mână-picior (22%, dintre care 3% de clasele 3-4), renale (18%, dintre care 4% de gradele 3-5).

Concluzii

Superioritatea asocierii pembrolizumab/lenvatinib comparativ cu monoterapia cu doxorubicină sau paclitaxel a fost demonstrată pentru 3 criterii propuse: supraviețuirea fără progresie (câștig absolut de 3,4 luni), supraviețuirea globală (câștig absolut de 6,9 luni) și rata de răspuns obiectiv (+17 puncte). Acest avantaj este, totuși, obținut cu prețul toxicității crescute, în special evenimentele adverse grave (53% și, respectiv, 30%) și evenimentele de interes deosebit, cum ar fi distiroidismul.

În plus, se observă că 34% dintre pacientele din grupul de control cu monoterapie au avut un interval de tratament fără săruri de platină ≥ 6 luni. În cazul acestor paciente, ghidurile recomandă utilizarea chimioterapiei duale pe bază de platină (reluarea tratamentului cu săruri de platină). Având în vedere criteriile de includere în studiu (ECOG 0-1, evaluarea funcțiilor renale și hematologice) este puțin probabilă o contraindicație a chimioterapiei duale pe bază de platină în cazul acestor paciente. În consecință, nu se poate exclude ca tratamentul de control propus pentru aceste paciente (monoterapia cu doxorubicină sau paclitaxel) să fie subterapeutic.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia pentru Transparență prin avizul adoptat la data de 30 martie 2022 acordă un beneficiu **important** pentru terapia cu KEYTRUDA în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul pacientelor adulte cu cancer endometrial avansat sau recurent, a căror boală progresează în timpul sau după terapia anterioară cu platină în orice stadiu al bolii și care nu sunt eligibile pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.



Luând în considerare următoarele elemente:

- demonstrarea, într-un studiu de fază III, randomizat, deschis, a superiorității asocierii KEYTRUDA (pembrolizumab) și LENVIMA (lenvatinib) în comparație cu monochimioterapia cu doxorubicină sau paclitaxel, în special în ceea ce privește: supraviețuirea fără progresie (câștig absolut al 3,4 luni, HR=0,56 [95% CI: 0,47-0,66]) și supraviețuirea globală (câștig absolut de 6,9 luni, HR=0,62 [95% CI: 0] 0,51-0,75]) și în pofida:

- unui profil de siguranță mai puțin favorabil al asocierii KEYTRUDA (pembrolizumab)/LENVIMA (lenvatinib) în comparație cu monochimioterapia marcat de toxicitate crescută, inclusiv evenimente adverse mai grave (53% față de 30%) și

- lipsa unei concluzii oficiale care să poată fi extrasă din rezultatele calității vieții,

Comisia pentru Transparență consideră că KEYTRUDA în asociere cu LENVIMA asigură o îmbunătățire moderată a beneficiului efectiv (ASMR III) comparativ cu monochimioterapia cu doxorubicină sau paclitaxel în tratamentul de linia a doua al pacientelor adulte cu cancer de endometru avansat sau recurent, a căror boală progresează în timpul sau după un tratament anterior cu săruri de platină administrat indiferent de stadiul bolii și care nu sunt eligibile pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie.

Locul în strategia terapeutică: KEYTRUDA (pembrolizumab) în asociere cu lenvatinib (LENVIMA) reprezintă un tratament de **linia a doua** pentru pacientele adulte cu cancer endometrial avansat sau recurent a căror boală progresează în timpul sau după terapia anterioară pe bază de platină, administrată indiferent de stadiul bolii și care nu sunt eligibile pentru o intervenție chirurgicală curativă sau radioterapie.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 21 iunie 2023 face următoarele recomandări: Pembrolizumab + lenvatinib este recomandat, conform autorizației sale de introducere pe piață, pentru tratarea cancerului endometrial avansat sau recurent la pacientele adulte:

- al căror cancer a progresat în timpul sau după chimioterapia pe bază de săruri de platină și
- care nu sunt eligibile pentru intervenții chirurgicale curative sau radioterapie. Pembrolizumab plus lenvatinib este recomandat doar dacă companiile le furnizează conform acordurilor comerciale.

Comitetul a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Nu există un tratament standard pentru cancerul endometrial avansat sau recurent tratat anterior. De obicei, pacientelor li se recomandă chimioterapie fără săruri de platină.

- Dovezile dintr-un studiu clinic sugerează că asocierea pembrolizumab + lenvatinib crește durata de timp până la progresia bolii și durata de viață comparativ cu chimioterapia fără săruri de platină. Însă, rezultatele sunt incerte, deoarece tratamentele care au fost utilizate după chimioterapia fără săruri de platină în cadrul studiului clinic, nu sunt utilizate în cadrul NHS. Deci, este posibil ca rezultatele să nu se aplice practicii clinice din Marea Britanie.

- Pembrolizumab + lenvatinib îndeplinește criteriile NICE pentru a fi considerat un tratament care prelungește viața pacienților aflate la sfârșitul vieții acestora. Există o anumită incertitudine în modelul economic cu privire la durata efectului tratamentului, după ce pacientele opresc administrarea pembrolizumab după 2 ani de terapie. Totuși, estimările cost-eficacitate sunt în intervalul considerat acceptabil pentru un tratament paliativ.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2474/09.09.2022, pembrolizumab este acceptat pentru a fi utilizat **cu restricții** în cadrul NHS Scotland pentru indicația: *în asociere cu lenvatinib, pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent la pacientele adulte care au înregistrat progresia bolii în timpul sau în urma unui tratament anterior cu o terapie care conține săruri de platină, administrată în orice stadiu al bolii și care nu sunt candidate pentru intervenții chirurgicale curative sau radiații.*

Restricție SMC: Tratamentul cu pembrolizumab este supus unei reguli de oprire a tratamentului clinic după o perioadă de doi ani.

Pembrolizumab în asociere cu lenvatinib a îmbunătățit supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală comparativ cu chimioterapia la pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent, care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de săruri de platină.

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

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A21-164/15.06.2022 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al pembrolizumab + lenvatinib, comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 2 de mai jos.

Tabel nr. 2. Pembrolizumab + lenvatinib - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Paciente adulte cu cancer endometrial avansat sau recurent, cu progresie a bolii în timpul sau după terapia anterioară pe bază de săruri de platină administrată indiferent de stadiul bolii, pentru care intervenția chirurgicală curativă sau radiația nu reprezintă o opțiune.</i>	<i>Terapie conform recomandărilor medicale^b</i>	<i>Paciente pentru care doxorubicina sau paclitaxel reprezintă terapia adecvată conform recomandărilor medicale: indiciu de beneficiu adițional considerabil. Paciente pentru care o altă opțiune de tratament decât doxorubicină sau paclitaxel reprezintă terapia adecvată conform recomandărilor medicale: beneficiu adițional nedemonstrat.</i>

a. Este prezentată terapia de comparație adecvată specificată de G-BA
b. Ca parte a terapiei conform recomandărilor medicale, următoarele opțiuni de tratament sunt considerate comparatori adecvați: terapia endocrină (acetat de medroxiprogesteron, acetat de megestrol); chimioterapia sistemică, care poate fi și re-terapie pe bază de platină (cisplatină [monoterapie sau în combinație cu doxorubicină], doxorubicină [monoterapie sau în combinație cu cisplatină], carboplatină în combinație cu paclitaxel, paclitaxel [monoterapie]), precum și BSC. BSC este definită ca terapia care asigură cel mai bun tratament posibil, specific pacientului, optimizat, de susținere, pentru a atenua simptomele și a îmbunătăți calitatea vieții.
c. Doar pacientele cu ECOG PS de 0 sau 1 și cu progresie a bolii după terapia anterioară pe bază de săruri de platină au fost incluse în studiul KEYNOTE 775/309. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi extrapolate la pacientele cu ECOG PS ≥ 2 și la pacientele cu progresie a bolii în timpul terapiei anterioare pe bază de platină.

Decizia G-BA publicată la data de 02.08.2022 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu pembrolizumab + lenvatinib în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația „Keytruda este indicat în asociere cu lenvatinib pentru tratamentul cancerului endometrial avansat sau recurent la adulții cu progresie a bolii în timpul sau după terapia anterioară pe bază de platină administrată indiferent de stadiul bolii, pentru care intervenția chirurgicală curativă sau iradierea nu reprezintă o opțiune”.

Beneficiul adițional al asocierii în raport cu terapia de comparație adecvată (terapie conform recomandărilor medicale): **dovada unui beneficiu adițional considerabil.**

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 **16 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia, Republica Cehă, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Malta, Olanda, Slovenia, Spania, **Scotia** și Suedia.

Facem precizarea că Scoția reprezintă un stat al Marii Britanii, ca urmare se va lua în considerare **un număr total de 15 state** pentru statutul de compensare.

4. COSTURILE TERAPIEI

Făcând referire la recomandările Ghidurilor ESMO 2022 de diagnostic, tratament și urmărire al cancerului endometrial, există dovezi clinice limitate și **nu există un standard de îngrijire pentru terapia de linia a doua în acest stadiu al bolii**, mai ales atunci când intervalul fără tratament după chimioterapia de primă linie pe bază de săruri de

platină este mai mic de 6 luni. Conceptul de „sensibilitate la săruri de platină și retratare cu săruri de platină” a fost investigat în mai multe studii retrospective în contextul EC recurent. Aceste studii au arătat că **retratarea cu ChT pe bază de săruri de platină poate fi considerată o opțiune pentru pacientele selectate care prezintă recidivă la > 6 luni de la ultima ChT pe bază de săruri de platină.**

Opțiunile paliative, cum ar fi doxorubicina și paclitaxelul sunt considerate cele mai active terapii, însă prezintă activitate moderată (ORR de 20%). În general, experții clinici au remarcat că rata de răspuns la chimioterapia actuală de linia a doua este de doar 10% până la 15%.

În aceeași ordine de idei, nu este exclus ca, monoterapia cu paclitaxel sau doxorubicină, în cazul pacientelor cu un interval de tratament fără săruri de platină \geq 6 luni de la ultima ChT pe bază de săruri de platină și cu ECOG 0 sau 1, să aibă un efect subterapeutic.

Astfel, monoterapia cu paclitaxel sau doxorubicină ar putea fi considerată un comparator adecvat.

Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

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

Conform RCP (11), DCI PACLITAXELUM nu este autorizat pentru tratamentul cancerului endometrial avansat sau recurent, ca urmare, nu respectă definiția comparatorului prezentată mai sus.

DCI DOXORUBICINUM este inclus în Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie, fără a avea o anotare specifică, prin urmare este rambursat pentru toate indicațiile autorizate conform RCP (12), respectiv pentru indicația „Carcinom endometrial avansat sau recurent”.

În concluzie, nu există un tratament standard de linia a 2-a pentru cancerul endometrial avansat sau recurent după chimioterapia pe bază de platină, însă pe baza definiției comparatorului prezentată anterior și având în vedere indicația rambursată, mai largă, a DCI DOXORUBICINUM, care nu limitează administrarea doxorubicinei pentru o anumită populație de pacienți cu EC recurent/metastatic și care cuprinde și populațiile de pacienți din indicația supusă evaluării, considerăm că DCI DOXORUBICINUM poate fi validat ca și comparator.

De asemenea, menționăm că actuala definiție a comparatorului conform OMS nr. 861/2014 actualizat și publicat în M.Of. Nr. 364/28.04.2023, nu face referire la proprietățile farmacodinamice/mecanismul de acțiune ale acestuia sau ale medicamentului evaluat.

Calculul costurilor terapiei este prezentat în tabelul nr.3, de mai jos.

Tabel nr. 3 Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual terapie (lei)
Pembrolizumabum	KEYTRUDA 25 mg/ml conc. pt.sol. perf. (100 mg/fl)	Cutie x 1fl x 4ml	12836,13	12836,13	410.756,16 - 436.428,42
Lenvatinibum	Lenvima 4 mg cps	Cutie x 30 cps	5107,21*	170,24	310.688
Lenvatinibum	Lenvima 10 mg cps	Cutie x 30 cps	6625,39**	220,85	161.220,50
Doxorubicinum	Doxorubicină Accord 2mg/ml conc. pt.sol. perf.‡	Cutie x 1fl x 5 ml (10 mg)	22,97	22,97	1618,2 – 1674,96
		Cutie x 1 fl x 25 ml (50 mg)	82,45	82,45	
		Cutie x 1fl x 50 ml (100 mg)	156,83	156,83	
Pembrolizumabum +Lenvatinibum	Keytruda + Lenvima 4 mg				721.444,16 - 747.116,42
	Keytruda + Lenvima 10 mg				571.976,66 - 597.648,92

*preț aprobat de către Ministerul Sănătății conform avizului de preț nr.AR 17199/20.09.2023

** preț aprobat de către Ministerul Sănătății conform avizului de preț nr.AR 17198/20.09.2023

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

‡Genericul cu cel mai mic PAM aprobat în Canamed

Conform RCP KEYTRUDA și studiului KEYNOTE-775: Doza recomandată de KEYTRUDA la adulți este de 200 mg la interval de 3 săptămâni, sau 400 mg la interval de 6 săptămâni.

Cost anual Keytruda: 17 administrări x 200 mg, respectiv 34 fl x 12836,13 lei = 436.428,42 lei, sau 8 administrări x 400 mg, respectiv 32 fl x 12836,13 lei = 410.756,16 lei.

Conform RCP LENVIMA și studiului KEYNOTE-775: Doza recomandată de LENVIMA este de 20 mg administrată pe cale orală o dată pe zi.

Cost anual Lenvima 4 mg: 5 cps x 365 x 170,24 lei = 310.688 lei

Cost anual Lenvima 20 mg: 2 cps x 365 x 220,85 lei = 161.220,50 lei

Conform RCP Doxorubicină Accord: Pentru monoterapia cu doxorubicină se recomandă o doză de 60-75 mg/m² la fiecare trei săptămâni.

Astfel, în cazul administrării dozei minime de 60 mg/m², unei paciente cu greutatea de 72,2 kg, înălțimea de 1,64 m și o suprafață corporală S=1,784 m², îi corespunde o doză de 107,04 mg la 3 săptămâni (1fl x 50 ml + 1 fl x 5 ml)/ciclu și o doză maximă de 981,2 mg (9 cicluri).



În cazul administrării dozei maxime de 75 mg/m², unei paciente cu greutatea de 72,2 kg, înălțimea de 1,64 m și o suprafață corporală S=1,784 m², îi corespunde o doză de 133,8 mg la 3 săptămâni (1 fl x 50 ml + 1 fl x 25 ml)/ciclu și o doză maximă de 981,2 mg (7 cicluri).

Cost anual Doxorubicină Accord: 9 cicluri x (1 fl x 50 ml + 1 fl x 5 ml) = 9 x (156,83 + 22,97) = 1618,2 lei

7 cicluri x (1 fl x 50 ml + 1 fl x 25 ml) = 7 x (156,83 + 82,45) = 1674,96 lei

Terapia asociată Keytruda + Lenvima generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp de 1 an utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
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
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
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
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	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
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	70

Populația eligibilă

Populația țintă pentru terapia asociată KEYTRUDA și LENVIMA pentru această indicație este reprezentată de pacientele adulte cu cancer endometrial avansat sau recurent, a căror boală progresează în timpul sau după tratamentul anterior cu săruri de platină, administrat indiferent de stadiul bolii și care nu sunt eligibile pentru intervenția chirurgicală curativă sau radioterapie.

Întrucât nu am identificat o referință publică, recentă, specifică României, care să ofere informațiile necesare calculului estimativ al populației eligibile menționată anterior, ne vom raporta la informațiile din GLOBOCAN 2022 (14) și la cele prezentate în raportul de evaluare HAS Franța (4).

Conform GLOBOCAN 2022, incidența anuală a cancerului endometrial în România este de 2282 cazuri noi. 76% dintre paciente sunt diagnosticate în stadiile incipiente (I+II), respectiv 1734 paciente, 10% în stadiul avansat rezecabil (stadiul III rezecabil), adică 228 paciente și 14% în stadiul avansat nerezecabil și inaccesibil radioterapiei curative (stadiul III sau IV nerezecabil), adică 319 paciente.

Dintre pacientele diagnosticate într-un stadiu incipient, 12% vor prezenta o recidivă nerezecabilă și inaccesibilă radioterapiei curative, adică 208 de paciente în plus față de pacientele diagnosticate direct într-un stadiu avansat nerezecabil. Numărul total al pacientelor cu boală avansată nerezecabilă este astfel estimat la 527 (319 + 208). Aproximativ 80% dintre aceste paciente vor primi o primă linie de tratament pe bază de platină, adică 422 de paciente și 90% dintre acestea vor recidiva, conform opiniei experților, adică 380 de paciente. Dintre pacientele diagnosticate în stadiul III rezecabil, aproximativ 80% (conform opiniei experților) vor primi tratament adjuvant pe bază de platină (adică 182 de paciente) și 40% dintre acestea vor recidiva (adică 73 de paciente).

Astfel, numărul de paciente cu cancer endometrial avansat sau recurent a căror boală progresează în timpul sau după un tratament anterior cu săruri de platină, administrat indiferent de stadiul bolii și care nu sunt eligibile pentru chirurgie curativă sau radioterapie este de aproximativ 453 de paciente (380 + 73).

Prin urmare, populația țintă pentru terapia asociată KEYTRUDA + LENVIMA pentru această indicație poate fi estimată la aproximativ 453 de cazuri noi pe an.

6. CONCLUZII

- Cancerul endometrial avansat sau recurent este adesea incurabil și reprezintă un diagnostic devastator pentru paciente. Este asociat cu simptome multifactoriale și dificil de controlat.
- Există o nevoie mare nesatisfăcută pentru pacientele cu acest stadiu al bolii, deoarece nu există un tratament standard de linia a doua. Opțiunile actuale includ chimioterapia cu un singur agent sau chimioterapia duală pe bază de platină la pacientele cu un interval fără săruri de platină mai mare de 6 luni, care sunt asociate cu rate scăzute de



răspuns și efecte secundare debilitante. Boala care a progresat după tratamentul de primă linie este adesea rezistentă la chimioterapie și prognosticul este slab.

- În studiul de fază III, KEYNOTE 775 randomizat, deschis, a fost demonstrată superioritatea asocierii KEYTRUDA (pembrolizumab) și LENVIMA (lenvatinib) comparativ cu monochimioterapia cu doxorubicină sau paclitaxel, în special în ceea ce privește:

- supraviețuirea fără progresie (câștig absolut de 3,4 luni, HR=0,56 [IC 95%: 0,47-0,66])
- supraviețuirea globală (câștig absolut de 6,9 luni, HR=0,62 [95% CI: 0,51-0,75])

- Asocierea KEYTRUDA (pembrolizumab) + LENVIMA (lenvatinib) a prezentat un profil de siguranță mai puțin favorabil comparativ cu monochimioterapia, marcat de toxicitate crescută, inclusiv evenimente adverse mai grave (53% față de 30%).

- Cu toate acestea, asocierea pembrolizumab + lenvatinib este bine tolerată și ar putea reprezenta pentru pacienți o opțiune de tratament care ar putea oferi un răspuns semnificativ, ar putea îmbunătăți rezultatele de supraviețuire și ar reduce povara simptomelor cancerului endometrial avansat, care are un impact semnificativ asupra calității vieții. Pacienții au șanse mai mari de a trăi o viață activă, ceea ce este mult mai greu de menținut cu chimioterapie, din cauza efectelor secundare și a impactului asupra calității vieții. De asemenea, pembrolizumab este asociat cu o durată mai scurtă de perfuzie și o dozare mai puțin frecventă, ceea ce este convenabil pentru pacienți, deoarece se reduce timpul de spitalizare.

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 lenvatinib pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent, la adulți care prezintă progresie a bolii în timpul sau după tratamentul anterior cu o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acesteia și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radiații”, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Pembrolizumabum și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „KEYTRUDA este indicat în



asociere cu lenvatinib pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent, la adulți care prezintă progresie a bolii în timpul sau după tratamentul anterior cu o terapie care conține săruri de platină, indiferent de setarea administrării acestora și care nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală curativă sau radiații”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KEYTRUDA (*Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu)*)
2. EPAR KEYTRUDA (*Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu)*)
3. AVIZ HAS (*Microsoft Word - DC 2023 0085 SEM KEYTRUDA AP159 CD 20230309 VD.docx (has-sante.fr)*)
4. AVIZ HAS 30.03.2022 (*1 (has-sante.fr)*)
5. NICE GUIDANCE (*Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced or recurrent endometrial cancer (nice.org.uk)*)
6. SMC ADVICE (*In Confidence (scottishmedicines.org.uk)*)
7. RAPORT IQWIG (*A21-164 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1 (iqwig.de)*)
8. DECIZIE G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
9. ESMO GUIDELINES 2022 (*Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ (annalsofoncology.org)*)
10. NCCN uterine.pdf (*nccn.org*)
11. RCP PACLITAXEL ACCORD (*https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_8588_04.02.16.pdf*)
12. RCP DOXORUBICINĂ ACCORD (*https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10647_28.02.18.pdf*)
13. RCP LENVIMA (*Lenvima, INN-lenvatinib (europa.eu)*)
14. GLOBOCAN ROMÂNIA 2022 (*https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/642-romania-fact-sheet.pdf*)
15. WORLDDATA.INFO (*https://www.worlddata.info/average-bodyheight.php*)

Raport finalizat in data de: 05.03.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu