

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEMBROLIZUMABUM

INDICAȚIE: *este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic*

Data depunerii dosarului

27.10.2025

Numărul dosarului

75389

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 primei APP: 7 iulie 2015

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

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

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

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 79/02.02.2026:

Medicament	KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	12.417,75 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	12.417,75 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Carcinom endometrial (CE)

KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic.

Doze și mod de administrare

Doza

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.

Mod de administrare

KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat exclusiv utilizării intravenoase. KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă nu este indicat administrării subcutanate.

KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat în perfuzie cu durată de 30 minute. Forma farmaceutică intravenoasă a KEYTRUDA nu trebuie administrată sub forma unei injecții intravenoase rapide sau în bolus.

KEYTRUDA concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie să înlocuiască sau să fie înlocuit cu pembrolizumab subcutanat, deoarece acestea au doze recomandate și căi de administrare diferite.

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 vârstă ≥ 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 vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite, exceptând pacienții copii și adolescenți cu melanom sau LHC.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Merk Sharp & Dohme România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul cu DCI PEMBROLIZUMABUM și DC KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația *“KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare: *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”*.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 16 Iulie 2025, emis în urma evaluării medicamentului Keytruda, a acordat un **beneficiu terapeutic important** pentru indicația *KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic.*

Locul în strategia terapeutică: nu există date care să permită o comparație, atât în ceea ce privește eficacitatea, cât și tolerabilitatea, între KEYTRUDA (pembrolizumab) și JEMPERLI (dostarlimab), între Keytruda și asociera de IMFINZI (durvalumab) și LYNPARZA (olaparib) sau între Keytruda și IMFINZI (durvalumab).

Studiul de fază III NRG-GY018/KEYNOTE-868 a demonstrat superioritatea pembrolizumabului asociat cu chimioterapia pe bază de paclitaxel și carboplatină în faza de inducție, urmat de tratament de întreținere cu pembrolizumab, comparativ cu chimioterapia standard, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie radiologică (PFS):

- La pacienții cu status dMMR (analiză intermediară prevăzută în protocol):

- HR= 0,34 (Î 95% [0,22; 0,53], $p < 0,0001$) — reducere cu 66% a riscului de progresie sau deces.
- Mediana PFS nu a fost atinsă în grupul cu pembrolizumab + chimioterapie.
- În grupul placebo + chimioterapie, mediana PFS a fost de 8,3 luni (Î 95% [6,5; 12,3]).

- La pacienții cu status pMMR (analiză intermediară prevăzută în protocol):

- HR = 0,57 (Î 95% [0,44; 0,74], $p < 0,0001$) — reducere cu 43% a riscului de progresie sau deces.
- Mediana PFS a fost de 13,1 luni (Î 95% [10,6; 19,5]) în grupul pembrolizumab + chimioterapie.
- În grupul placebo + chimioterapie, mediana PFS a fost de 8,7 luni (Î 95% [8,4; 11,0]).

Cu toate acestea, există următoarele aspecte care trebuie luate în considerare:

- Nu a fost realizată o analiză formală a supraviețuirii globale (OS, criteriu explorator în studiu) cu o gestionare a riscului alfa specifică prevăzută în protocol pentru cele două subgrupuri dMMR și pMMR.

- S-au observat creșteri ale toxicității, în special la nivelul efectelor adverse (EA) de grad ≥ 3 :

- La pacienții dMMR, 61,7% în grupul pembrolizumab au avut EA grave comparativ cu 47,6% în grupul placebo; EA severe au fost 36,4% vs 21,0%.
- La pacienții pMMR, 57,8% în grupul pembrolizumab au avut EA de grad ≥ 3 , față de 45,6% în grupul placebo; EA severe au fost 33,8% vs 18,8%.

- Nu există o concluzie formală privind impactul asupra calității vieții (criteriu explorator).

Având în vedere aceste rezultate, Comisia consideră că tratamentul cu KEYTRUDA 25 mg/ml (pembrolizumab), în asociere cu carboplatină și paclitaxel în faza de inducție, urmat de tratament de întreținere cu pembrolizumab în monoterapie, oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) comparativ cu chimioterapia standard cu carboplatină și paclitaxel, în cazul tratamentului pacienților adulte cu cancer endometrial avansat, nou diagnosticat sau recurent.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului de evaluare nr. TA1092 publicat la data de 27 August 2025 pe website-ul NICE, pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel poate fi utilizat, în limitele autorizației de punere pe piață, ca opțiune de tratament pentru cancerul endometrial primar, avansat sau recurent, netratat anterior, la adulți, numai dacă este furnizat de companie conform acordului comercial. Administrarea trebuie întreruptă după 2 ani sau mai devreme dacă există progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Pacientele cu cancer endometrial primar avansat sau recurent netratat urmează de obicei chimioterapie pe bază de platină, cum ar fi asocierea de carboplatină și paclitaxel.

Dovezile provenite din studiile clinice indică faptul că asocierea pembrolizumabului cu carboplatină și paclitaxel prelungește timpul până la progresia bolii, comparativ cu tratamentul pe bază de carboplatină și paclitaxel.

Conform rezumatului caracteristicilor produsului pentru pembrolizumab, se recomandă administrarea acestuia pentru maximum 2 ani atunci când este utilizat pentru cancerul endometrial primar avansat sau recurent, netratat anterior.

Estimările cost-eficacitate pentru pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

Studiul KEYNOTE-868 este un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, dublu-orb, care a evaluat administrarea de pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmată de tratament de întreținere cu pembrolizumab, comparativ cu schema carboplatină și paclitaxel, urmată de tratament de întreținere cu placebo. Tratamentul inițial a fost administrat timp de 18 săptămâni, urmat de tratamentul de întreținere pe o perioadă de 84 de săptămâni. Tratamentul a continuat până la progresia bolii, apariția unei toxicități inacceptabile sau atingerea duratei maxime de tratament, care a fost de aproximativ 24 de luni.

Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresie. Supraviețuirea globală a reprezentat un obiectiv secundar. În studiu au fost randomizate 819 paciente cu cancer endometrial avansat sau recurent, netratat anterior. Dintre acestea, 408 paciente au primit pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, iar 411 au primit placebo în asociere cu carboplatină și paclitaxel. Fiecare grup de intervenție a fost împărțit în subgrupuri dMMR (222 paciente) și pMMR (597 paciente).

Rezultatele au sugerat că administrarea de pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmată de tratament de întreținere cu pembrolizumab, a fost semnificativ mai eficientă în prevenirea progresiei bolii sau a

decesului comparativ cu schema carboplatină și paclitaxel fără pembrolizumab, atât în subgrupul dMMR, cât și în subgrupul pMMR.

Supraviețuirea globală a fost îmbunătățită în fiecare subgrup la pacienții care au primit pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, însă diferențele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic în niciunul dintre subgrupuri.

Comitetul de evaluare a concluzionat că pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel reprezintă un tratament eficient pentru îmbunătățirea supraviețuirii fără progresie la pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent, netratat anterior, însă eficacitatea sa în prelungirea supraviețuirii globale este mai puțin certă. De asemenea, s-a concluzionat că oprirea tratamentului cu pembrolizumab după 2 ani este adecvată, în concordanță cu recomandările experților clinici, cu rezumatul caracteristicilor produsului și cu dovezile provenite din studiu.

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului de evaluare nr. SMC2767/06.06.2025 publicat pe website-ul SMC, pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent la adulți a fost aprobat pentru utilizare fără restricții în cadrul NHSScotland.

Datele provenite dintr-un studiu de fază III, dublu-orb, au demonstrat că adăugarea pembrolizumabului la chimioterapia standard determină o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără progresie. Recomandarea este condiționată de existența unui Patient Access Scheme (PAS) aprobat de NHSScotland sau de un preț echivalent ori mai mic, care să asigure cost-eficacitatea terapiei.

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare A24-87/18.11.2024 a fost că nu există date suficiente pentru a evalua un beneficiu suplimentar al pembrolizumabului în asociere cu carboplatină și paclitaxel față de terapia de comparație adecvată (ACT) la pacientele adulte cu cancer endometrial primar avansat sau recurent, eligibile pentru terapie sistemică, astfel că beneficiul suplimentar nu este demonstrat.

Tabelul 1 prezintă rezultatul evaluării beneficiului suplimentar al pembrolizumabului în asociere cu carboplatină și paclitaxel, comparativ cu ACT.

Indicația terapeutică	ACT ^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
Tratament de primă linie la pacientele adulte cu cancer endometrial primar avansat sau recurent, dMMR/MSI-H, eligibile pentru terapie sistemică ^b	Dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmat de dostarlimab ca monoterapie.	Beneficiu suplimentar nedemonstrat.
Tratament de primă linie la pacientele adulte cu cancer endometrial primar avansat sau recurent, pMMR, eligibile pentru terapie sistemică ^b	Durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmat de durvalumab în asociere cu olaparib.	Beneficiu suplimentar nedemonstrat.

- a. ACT = terapie de comparație adecvată, conform specificațiilor G-BA.
b. În aceste indicații terapeutice, G-BA presupune că pacienții nu au primit anterior terapie sistemică postoperatorie sau adjuvantă pentru boala primară avansată și nu au primit chimioterapie pentru tratarea recurenței.

Abrevieri:

ACT: appropriate comparator therapy (terapie de comparație adecvată)
dMMR: deficiență de reparare a nepotrivirii (mismatch repair deficiency)
pMMR: competență de reparare a erorilor (proficiency)

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

La data de 15 Mai 2025, G-BA a emis o decizie privind beneficiul terapeutic adițional al terapiei cu Keytruda, indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic.

Conform deciziei adoptate:

a) pentru pacientele adulte cu cancer endometrial primar avansat (stadiul III sau IV) sau cancer endometrial recurent cu status tumoral dMMR sau cu instabilitate microsatelită de grad înalt (MSI-H), care nu au primit încă terapie sistemică ca terapie postoperatorie sau adjuvantă pentru tratamentul bolii primare avansate sau nu au primit încă chimioterapie pentru tratamentul recidivei, **nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar** al terapiei cu pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmată de terapia cu pembrolizumab, față de terapia de comparație adecvată, reprezentată de dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmată de monoterapie cu dostarlimab.

b) pentru pacientele adulte cu cancer endometrial primar avansat (stadiul III sau IV) sau cancer endometrial recurent cu status tumoral pMMR, care nu au primit încă terapie sistemică ca terapie postoperatorie sau adjuvantă pentru tratamentul bolii primare avansate sau care nu au primit încă chimioterapie pentru tratamentul recidivei, **nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar** al terapiei cu pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmată de terapia cu pembrolizumab, față de terapia de comparație adecvată, reprezentată de durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmat de durvalumab în combinație cu olaparib.

Pentru demonstrarea beneficiului suplimentar, compania a prezentat rezultatele studiului KEYNOTE-868, un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb. Comparatorul utilizat (carboplatină + paclitaxel) nu corespunde terapiei de comparație adecvată, stabilită pentru cele două grupuri de paciente: paciente cu status tumoral dMMR sau pMMR. Prin urmare, nu există date adecvate pentru evaluarea beneficiului suplimentar, iar beneficiul suplimentar al pembrolizumabului nu este demonstrat.

3. STATUTUL COMPENSĂRII ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Keytruda este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **12 state**: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Luxemburg, Malta, Olanda, Scoția, Suedia și în Marea Britanie.

Ținând cont că Scoția nu este țară membră a UE, pentru acordarea punctajului de la punctul 3 din tabelul nr.7 al OMS nr. 861/2014 actualizat: 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 (ANMDMR)*, se va lua în considerare un număr de 11 state.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Carcinomul endometrial (sau carcinomul corpului uterin) este a doua cea mai frecventă malignitate ginecologică la nivel mondial. În Europa, la nivelul anului 2022, au fost estimate 124.874 de cazuri noi și 30.272 de decese, cu cele mai mari rate de incidență în Europa de Est și cele mai scăzute în Europa de Vest. Incidența, prevalența și mortalitatea pentru carcinomul endometrial sunt în creștere, probabil legate de expunerea crescută la estrogeni endogeni și exogeni, asociată cu factori de risc precum obezitatea, diabetul și creșterea speranței de viață. Aproximativ 5-10% din cazurile de carcinom endometrial sunt ereditare, de obicei ca parte a sindromului de cancer colorectal non-polipozic ereditar (HNPCC sau sindromul Lynch).

Adenocarcinomul este cel mai frecvent tip histologic, fiind clasificat clasic în categoriile histologice Tip 1 sau Tip 2. Tumorile de Tip 1 sunt mai frecvente (70-80%) și mai puțin agresive, histologia endometrioidă fiind cea mai obișnuită. Tumorile de Tip 2 au, de obicei, un prognostic mai slab, adesea prezintă histologie non-endometrioidă (de exemplu, tipuri cu celule clare și seroase) și nu sunt clar asociate cu stimularea estrogenică.

O clasificare moleculară mai recentă (inițiată de The Cancer Genome Atlas – TCGA) clasifică carcinomul endometrial în patru subtipuri moleculare cu prognostic distinct:

1. POLE - ultramutat (POLEmut) - asociat cu histologie endometrioidă și un prognostic excelent;
2. MSI-hipermutat - caracterizat prin instabilitate microsatelitară (MSI), histologie endometrioidă și un prognostic intermediar;
3. cu număr mare de copii (copy-number high) - asociat cu modificări somatice frecvente ale numărului de copii, mutații TP53, histologie seroasă și endometrioidă de tip seros, cu prognostic nefavorabil;
4. cu număr mic de copii (copy-number low) - stabil din punct de vedere microsatelitar (MSS), asociat cu histologie endometrioidă de grad scăzut, cu prognostic intermediar.

Pentru a crește aplicabilitatea clinică a acestei clasificări, a fost dezvoltată o variantă bazată pe imunohistochimie (IHC), care include patru subtipuri corelate cu TCGA:

1. mutant de polimerază epsilon a ADN-ului (POLE-mut);
2. deficiență a proteinelor de reparare a nepotrivilor (dMMR);
3. expresie anormală a proteinei p53 (p53abn);
4. fără profil molecular specific (NSMP).

Ghidurile ESMO recomandă ca toate cancerurile endometriale, indiferent de tipul histologic, să fie clasificate molecular prin colorare IHC pentru p53 și proteinele MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6), în combinație cu secvențierea țintită a tumorii (analiza hotspot-urilor POLE).

Prognosticul pentru carcinomul endometrial este influențat semnificativ de stadiul bolii. La momentul diagnosticului, 67% dintre paciente prezintă boală localizată, 21% au boală regională, iar aproximativ 9% au metastaze la distanță. În timp ce pacientele cu boală localizată au o rată de supraviețuire la 5 ani de 95%, pentru cele cu boală regională și metastaze la distanță aceasta scade la 69%, respectiv 17%. Aproximativ 20% dintre cazurile de cancer endometrial detectate precoce recidivează, majoritatea în decurs de 3 ani de la tratamentul primar, având un prognostic mai rezervat. Pacientele cu cancer endometrial recidivant reprezintă un grup heterogen, incluzând diferite subtipuri histologice și grade, stadii la diagnosticul inițial, terapii anterioare, durată a intervalelor fără recidivă și locul(urile) recidivei (local sau la distanță). Rezultatele bolii avansate sau recidivante rămân nefavorabile, cu rate de supraviețuire la 5 ani de 20-25%.

Nu există dovezi definitive care să arate o asociere semnificativă între statutul MMR și supraviețuirea defavorabilă.

În contextul bolii avansate sau recurente, efectuarea testărilor moleculare și a biomarkerilor tumorali specifici este recomandată de ghidurile internaționale și reprezintă o etapă esențială în algoritmul de stadializare și decizie terapeutică.

Management

În stadiile incipiente ale cancerului endometrial, obiectivele intervenției chirurgicale sunt îndepărtarea completă a bolii macroscopice, evaluarea prezenței metastazelor microscopice și stadializarea corectă a tumorii, în vederea stabilirii necesității terapiei adjuvante.

Tratamentul pacientelor cu cancer endometrial recurent sau metastatic trebuie realizat întotdeauna într-un cadru multidisciplinar, în centre specializate, și individualizat în funcție de starea generală a pacientei, extensia bolii, tratamentele anterioare și profilul molecular. Pentru boala recurentă sau metastatică care nu este eligibilă pentru tratament chirurgical și/sau radioterapie, terapia sistemică rămâne abordarea standard.

Pe baza rezultatelor studiului GOG-209, combinația carboplatină (AUC 5–6) și paclitaxel (175 mg/m²), administrată la fiecare 21 de zile pentru șase cicluri, este considerată tratamentul de primă linie în cancerul

endometrial avansat sau recurent. Opțiunile terapeutice după prima linie sunt limitate; agenți precum taxanii și doxorubicina prezintă o activitate modestă, cu rate de răspuns obiectiv de aproximativ 20%. Reintroducerea tratamentului cu platină poate fi luată în considerare la pacienții la care recăderea apare la mai mult de 6 luni de la finalizarea unei terapii anterioare pe bază de platină.

Terapia hormonală reprezintă o opțiune acceptată de tratament de primă linie pentru un grup selectat de pacienți cu cancer endometrial avansat, în special cele cu histologie endometrioidă de grad scăzut și boală cu volum mic sau evoluție indolentă.

Imunoterapia cu agenți anti-PD(L)1 în cancerul endometrial:

Imunoterapia se conturează ca o strategie promițătoare pentru îmbunătățirea tratamentelor tradiționale ale cancerului endometrial, inclusiv chimioterapia.

Linia I: în Uniunea Europeană, dostarlimab în asociere cu carboplatină și paclitaxel a fost aprobat în decembrie 2023 pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer endometrial primar avansat sau recurent dMMR/MSI-H, eligibile pentru terapie sistemică. Aprobarea se bazează pe rezultatele studiului de fază III RUBY, în care această combinație a fost comparată cu placebo asociat cu carboplatină și paclitaxel. Dostarlimab/placebo au fost administrate concomitent cu 6 cicluri de chimioterapie, apoi continuate până la maximum 3 ani.

Studiul a inclus o populație stratificată în funcție de statusul MMR/MSI. În rândul pacienților cu tumori MSI-H/dMMR (durata mediană de urmărire de 24,8 luni la analiza interimară), supraviețuirea fără progresie (PFS) evaluată de investigator a fost semnificativ îmbunătățită, cu o valoare HR de 0,28 (IC 95%: 0,16–0,50; $p < 0,0001$). PFS mediană nu a fost atinsă în brațul cu dostarlimab (IC 95%: 11,8–NR), comparativ cu 7,7 luni (IC 95%: 5,6–9,7) în brațul placebo. Aproape toate pacienții cu boală MSI-H au fost PD-L1 pozitive.

Semnificație statistică a fost obținută și în populația globală (PFS HR=0,64; IC 95%: 0,51–0,80; $p < 0,0001$). În populația ITT (Intention-To-Treat), deși s-a observat o tendință favorabilă, semnificația statistică pentru supraviețuirea globală (OS) nu a fost atinsă la prima analiză interimară. În populația MSI-H, OS a arătat o tendință în favoarea dostarlimab (OS HR=0,33; IC 95%: 0,155–0,722), cu mediane neatinse în ambele brațe.

Conform analizelor pe subgrupuri, în subsetul pMMR/MSS (care reprezintă peste 75% din populația ITT), PFS a fost asociată cu o valoare HR=0,76 (IC 95%: 0,59–0,98), iar OS a avut o valoare HR=0,73 (IC 95%: 0,52–1,025).

Rezultate similare au fost raportate de studiul AtTend/ENGOT-EN7. Dintre cei 549 de pacienți incluși în populația ITT, 125 (22,8%) au avut tumori dMMR, la care adăugarea atezolizumabului la carboplatină/paclitaxel, urmată de administrarea de atezolizumab până la progresia bolii, a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a PFS (HR 0,36; IC 95%: 0,23–0,57; $p < 0,0005$; PFS mediană neatinsă vs. 6,9 luni).

Superioritatea în ceea ce privește PFS a fost demonstrată și în populația globală (HR 0,74; IC 95%: 0,61–0,91; $p < 0,0219$; PFS mediană: 10,1 vs. 8,9 luni).

Un alt studiu de fază III, DUO-E, a evaluat chimioterapia de primă linie pe bază de platină în asociere cu durvalumab, urmată de tratament de întreținere cu durvalumab cu sau fără olaparib, la pacienți cu cancer endometrial avansat sau recurent, nou diagnosticat. În populația ITT, aproximativ 20% dintre pacienți au avut tumori MSI-H (statusul MMR fiind un factor de stratificare). Studiul și-a atins obiectivul primar, raportând o îmbunătățire semnificativă statistic a PFS evaluată de investigator pentru ambele comparații.

Linia a doua și ulterioare: în Uniunea Europeană, pembrolizumab în asociere cu lenvatinib a fost aprobat în noiembrie 2021 pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent la pacienți adulți cu progresie a bolii în timpul sau după un tratament anterior care a inclus platină, indiferent de linia de tratament, și care nu sunt candidați pentru chirurgie sau radioterapie cu intenție curativă. De menționat că, în timp ce în Uniunea Europeană indicația este independentă de statusul MSI, în Statele Unite aceasta este limitată la pacienții cu cancer endometrial care nu prezintă instabilitate microsatelitară înaltă (MSI-H) sau status dMMR.

Indicația a fost aprobată pe baza studiului pivotal de fază III 309/KEYNOTE-775, în care participantele au fost randomizate să primească lenvatinib în asociere cu pembrolizumab versus tratamentul ales de investigator (paclitaxel sau doxorubicină). Rezultate semnificative statistic pentru supraviețuirea fără progresie (PFS) și supraviețuirea globală (OS) au fost observate atât în populația ITT, cât și în subgrupul pMMR (care a reprezentat aproximativ 85% din populația totală). Analizele pe subgrupuri au confirmat beneficiul asupra PFS și OS și în populația dMMR/MSI (fără testare statistică), eficacitatea asocierii părând mai mare comparativ cu cea observată în populația pMMR.

Ulterior, în aprilie 2022, pembrolizumab ca monoterapie a fost de asemenea aprobat în Uniunea Europeană pentru tratamentul carcinomului endometrial avansat sau recurent la pacienți cu tumori dMMR/MSI-H, cu progresie a bolii în timpul sau după un tratament anterior pe bază de platină, indiferent de linia de tratament, și care nu sunt candidați pentru chirurgie sau radioterapie cu intenție curativă, pe baza rezultatelor studiului cu un singur braț KEYNOTE-158.

În mod similar, dostarlimab este aprobat în Uniunea Europeană ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer endometrial recurent sau avansat dMMR/MSI-H, care a progresat în timpul sau după un regim anterior ce a inclus platină, pe baza studiului cu un singur braț GARNET.

Ghidul ESMO (2022) precizează că pentru boala recidivată care nu este eligibilă pentru tratament chirurgical și/sau radioterapie, abordarea standard rămâne chimioterapia (ChT) sau terapia hormonală (Figura 1). În prezent, pe baza rezultatelor studiului GOG-209, asocierea carboplatină AUC 5–6 și paclitaxel 175 mg/m² administrată la fiecare 21 de zile pentru șase cicluri trebuie considerată tratamentul de primă linie pentru cancerul endometrial avansat sau recurent. În acest studiu de fază III, regimul paclitaxel - carboplatină nu a fost inferior asocierii cisplatină-doxorubicină-paclitaxel în ceea ce privește eficacitatea [rata globală de răspuns (ORR) de 40–50%; PFS și OS mediane de 14, respectiv 32 de luni] și a fost asociat cu un profil de toxicitate mai favorabil.

Asocierea carboplatină-paclitaxel cu bevacizumab nu a demonstrat un beneficiu clar în ceea ce privește PFS (10,5 vs 13,7 luni; HR= 0,84; p=0,43) și OS (29,7 vs 40,0 luni; HR 0,71; p=0,24) comparativ cu tratamentul standard. Opțiunile de chimioterapie după prima linie sunt limitate, nefiind identificat un standard terapeutic clar. Opțiunile paliative, precum taxanii și doxorubicina, prezintă o rată de răspuns de aproximativ 20%.

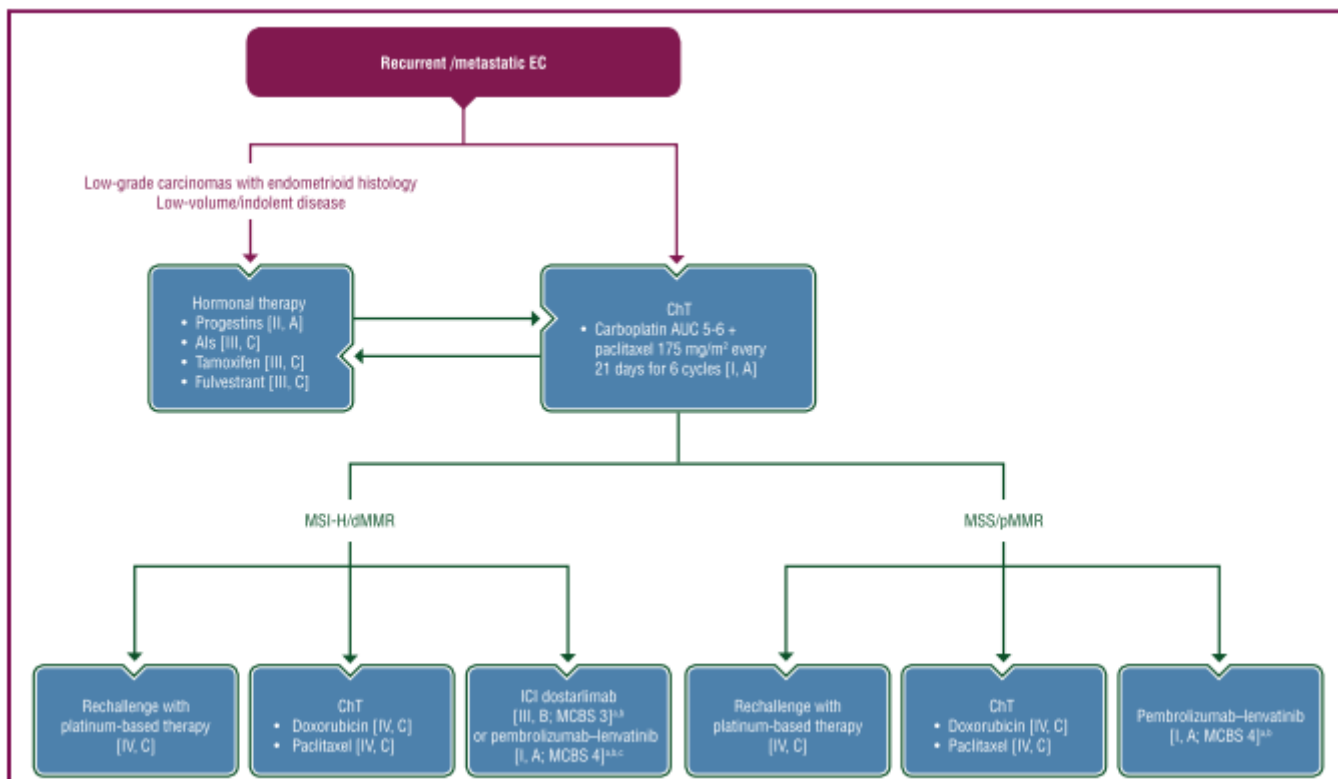
Prin analogie cu abordarea terapeutică din cancerul ovarian, conceptul de „sensibilitate la platină și retratament cu platină” a fost investigat în mai multe studii retrospective în contextul cancerului endometrial recurent. Aceste studii au arătat că reintroducerea chimioterapiei pe bază de platină poate fi considerată o opțiune pentru pacientele selectate care recidivează la mai mult de 6 luni de la ultima chimioterapie pe bază de platină.

Terapia hormonală a fost anterior acceptată ca tratament de primă linie în cancerul endometrial avansat și, datorită profilului său de siguranță și modului de administrare, rămâne o opțiune terapeutică atractivă pentru un grup selectat de paciente. Factorii raportați ca fiind predictivi pentru răspunsul la terapia endocrină includ histologia endometrioidă de grad scăzut și, într-o măsură mai puțin clară, statusul receptorilor estrogenici (ER) și progesteronici (PgR). Deși nivelurile crescute de expresie ER și PgR sunt clar asociate cu rezultate mai bune în alte neoplazii, precum cancerul mamar, valoarea predictivă a ER/PgR în cancerul endometrial este limitată de lipsa standardizării procesării tisulare și a unor praguri clare de evaluare. Cu toate acestea, se poate deduce o asociere între statusul ER/PgR și ratele de răspuns la terapia endocrină, răspunsuri mai mari fiind observate în tumorile ER/PgR-pozitive. Totuși, răspunsuri au fost raportate și în tumorile ER/PgR-negative.

În plus, având în vedere diferențele raportate de status ER/PgR între boala primară și cea recurentă, momentul optim și selecția probei tisulare pentru determinarea statusului receptorilor rămân aspecte nerezolvate. Agenții standard pentru tratamentul pacientelor cu cancer endometrial recurent sunt progestativele. O analiză sintetică a utilizării progestativelor ca terapie de primă linie în cancerul endometrial metastatic sau recurent a raportat o rată globală de răspuns de 23,3%, o PFS mediană de 2,9 luni și o OS mediană de 9,2 luni. Opțiuni alternative includ tamoxifenul, fulvestrantul și inhibitorii de aromatază. În studiul PARAGON, anastrozolul a demonstrat o rată a beneficiului clinic de 44%, cu o rată de răspuns obiectiv de 7%.

Pentru pacientele care progresează după chimioterapie pe bază de platină, pembrolizumab (ca monoterapie sau în combinație cu lenvatinib) și dostarlimab (aprobat și recomandat și de ghidurile NCCN) sunt opțiuni terapeutice de linia a doua, în special la pacientele care nu dispun de alternative terapeutice satisfăcătoare. Alegerea tratamentului este ghidată în principal de statusul molecular dMMR sau pMMR.

Figura 1. Cancerul endometrial metastatic (ESMO 2022).



Există o nevoie ridicată de opțiuni terapeutice noi pentru tratamentul cancerului endometrial avansat sau recurent. Pentru pacientele diagnosticate cu cancer endometrial avansat, ratele de supraviețuire la 5 ani variază de la 50% la 66% pentru boala în stadiul III și de la 20% la 26% pentru boala în stadiul IV. Puține paciente primesc terapie de linia a doua, iar rata scăzută de supraviețuire pentru cancerul endometrial avansat se datorează în mare parte opțiunilor limitate de tratament disponibile după chimioterapia de primă linie.

Pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent care recidivează după tratamentul primar au opțiuni limitate și un prognostic rezervat. Majoritatea pacienților vor progresa fie în timpul chimioterapiei, fie după finalizarea acesteia, ceea ce evidențiază necesitatea unor opțiuni suplimentare de tratament în prima linie pentru a îmbunătăți rezultatele și a amâna inițierea tratamentului de linia a doua. Pentru acele paciente cu cancer endometrial avansat sau recurent care răspund la chimioterapia pe bază de platină, există un interval neacoperit între finalizarea chimioterapiei și momentul recurenței bolii. Pacientele cu cancer endometrial avansat (stadiul III/IV) sau recurent pot primi o combinație de intervenție chirurgicală, radioterapie și terapie sistemică, în funcție de extinderea bolii și de practicile locale. Pacientele cu boală în stadiul III și IVA fără tumoră reziduală după intervenția chirurgicală sunt considerate a avea cancer endometrial cu risc ridicat și primesc, în general, chimioterapie adjuvantă cu carboplatină și paclitaxel, care poate fi administrată concomitent sau secvențial cu radioterapia.

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2024) 7480 (final)/ 21.10.2024 de modificare a autorizației de comercializare a „KEYTRUDA - pembrolizumab”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2015)5144(final), acesta a fost autorizat pentru indicația:

KEYTRUDA este indicat în asociere cu carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic.

Această indicație a fost aprobată pe baza rezultatelor finale din studiul KEYNOTE 868. Acesta este un studiu randomizat de fază 3, controlat cu placebo, dublu-orb, privind pembrolizumab vs. placebo în asociere cu chimioterapie (paclitaxel plus carboplatină) pentru cancer endometrial nou diagnosticat în stadiul III/IVA, stadiul IVB sau recurent.

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

Asigurarea accesului la imunoterapie în etapele timpurii ale tratamentului este de importanță majoră, având un impact semnificativ asupra supraviețuirii și calității vieții pacientelor. Introducerea precoce a acestei opțiuni terapeutice poate preveni necesitatea unor intervenții terapeutice ulterioare, în condițiile în care, în liniile de tratament ulterioare, tolerabilitatea este adesea redusă din cauza deteriorării stării generale de sănătate.

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): Studiu controlat efectuat cu tratament în asociere, pentru tratamentul pacienților cu carcinom endometrial primar avansat sau recurent

Eficacitatea pembrolizumab administrat în asociere cu paclitaxel și carboplatină a fost investigată în KEYNOTE-868 (NRG-GY018), un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat la 810 pacienți cu carcinom endometrial avansat sau recurent, inclusiv cei cu tumori dMMR și pMMR. Pacienților nu li s-a administrat tratament sistemic anterior sau li s-a administrat anterior chimioterapie ca tratament adjuvant. Pacienții cărora li s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă au fost eligibili dacă intervalul acestora fără administrarea chimioterapiei a fost de cel puțin 12 luni. Pacienții cu sarcom endometrial, inclusiv carcinosarcom, sau pacienții cu boală autoimună activă sau o afecțiune medicală care a necesitat tratament cu imunosupresoare nu au fost eligibili. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul MMR, statusul de performanță ECOG (0 sau 1, comparativ cu 2) și administrarea anterioară de chimioterapie adjuvantă. Pacienții au fost randomizați (în raport 1:1) într-unul dintre următoarele brațe de tratament:

- Pembrolizumab 200 mg la interval de 3 săptămâni, paclitaxel 175 mg/m² și carboplatină ASC 5 mg/ml și minut timp de 6 cicluri, urmate de pembrolizumab 400 mg la interval de 6 săptămâni timp de până la 14 cicluri.

- Placebo la interval de 3 săptămâni, paclitaxel 175 mg/m² și carboplatină ASC 5 mg/ml și minut timp de 6 cicluri, urmate de placebo la interval de 6 săptămâni timp de până la 14 cicluri.

Toate medicamentele de studiu au fost administrate sub forma unei perfuzii intravenoase în Ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament. Tratamentul a continuat până la confirmarea progresiei bolii, apariția toxicității inacceptabile sau timp de maxim 20 cicluri (până la aproximativ 24 luni). Pacienților cu boală cuantificabilă care au avut boală stabilă definită pe baza RECIST sau răspuns parțial la finalizarea ciclului 6 li s-a permis să continue să li se administreze paclitaxel și carboplatină în asociere cu pembrolizumab sau placebo timp de până la 10 cicluri, conform determinării investigatorului. Evaluarea statusului tumoral a fost efectuată la interval de 9 săptămâni pe parcursul primelor 9 luni și ulterior la interval de 12 săptămâni.

În rândul celor 810 pacienți randomizați, 222 (27%) au avut status tumoral dMMR și 588 (73%) au avut status tumoral pMMR.

Caracteristicile populației dMMR au fost: vârsta mediană de 66 ani (interval: 37 până la 86), 55% cu vârsta de 65 ani sau peste; 79% de rasă caucaziană, 9% de rasă neagră și 3% asiatici; 5% hispanici sau latini; 64% cu status de performanță ECOG de 0, 33% cu status de performanță ECOG de 1 și 3% cu status de performanță ECOG de 2; 61% au avut afecțiune recurentă și 39% au avut afecțiune primară sau persistentă; la 5% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă și la 43% s-a efectuat anterior radioterapie. Subtipurile histologice au fost carcinom endometrioid (24% gradul 1, 43% gradul 2 și 14% gradul 3), adenocarcinom nespecificat altfel (NOS - Not Otherwise Specified) (11%) și altele (8% incluzând diferențiat/nediferențiat, seros și mixt epitelial).

Caracteristicile populației pMMR au fost: vârsta mediană de 66 ani (interval: 29 până la 94), 54% cu vârsta de 65 ani sau peste; 72% de rasă caucaziană, 16% de rasă neagră și 5% asiatici; 6% hispanici sau latini; 67% cu status de performanță ECOG de 0, 30% cu status de performanță ECOG de 1 și 3% cu status de performanță ECOG de 2; 56% au avut afecțiune recurentă și 44% au avut afecțiune primară sau persistentă; la 26% s-a administrat anterior chimioterapie adjuvantă și la 41% s-a efectuat anterior radioterapie. Subtipurile histologice au fost carcinom endometrioid (17% gradul 1, 19% gradul 2 și 16% gradul 3), seros (26%), adenocarcinom NOS (10%), carcinom cu celule clare (7%) și altele (5% incluzând mixt epitelial și diferențiat/nediferențiat).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost PFS, pe baza evaluării de către investigator utilizând RECIST 1.1, la populațiile dMMR și pMMR. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus SG, RRO și durata răspunsului, la populațiile dMMR și pMMR. Studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistic ale PFS pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu administrarea placebo în asociere cu chimioterapie, la ambele populații dMMR și pMMR. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 13,6 luni (interval: 0,6 până la 39,4 luni) și de 8,7 luni (interval: 0,1 până la 37,2 luni), la populațiile dMMR și respectiv pMMR. Criteriul final de evaluare SG nu a fost evaluat oficial în cadrul controlului multiplicității. Rezultatele privind SG nu au fost definitive. Rezultatele de eficacitate în funcție de statusul MMR sunt

prezentate în Tabelul 1. Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare PFS în funcție de statusul MMR sunt ilustrate în Figurile 2 și respectiv 3.

Tabelul 1: Rezultatele de eficacitate în studiul KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Criteriu final de evaluare	Populația dMMR		Populația pMMR	
	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie* n=110	Placebo în asociere cu chimioterapie* n=112	Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie* n=294	Placebo în asociere cu chimioterapie* n=294
SFP				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	NR (30,7 - NR)	8,3 (6,5 - 12,3)	13,1 (10,6 - 19,5)	8,7 (8,4 - 11,0)
Risc relativ† (ÎI 95%)	0,34 (0,22 - 0,53)		0,57 (0,44 - 0,74)	
Valoarea p‡	< 0,0001		< 0,0001	
SG				
Număr (%) de pacienți la care a survenit evenimentul	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Durata mediană exprimată în luni (ÎI 95%)	NR (NR - NR)	NR (NR - NR)	28,0 (21,4 - NR)	27,4 (19,5 - NR)
Risc relativ† (ÎI 95%)	0,55 (0,25 - 1,19)		0,79 (0,53 - 1,17)	
Rata răspunsului obiectiv				
Număr de participanți cu boală cuantificabilă la momentul inițial	n=95	n=95	n=220	n=235
RRO§ % (ÎI 95%)	78% (68 - 86)	69% (59 - 79)	61% (55 - 68)	51% (45 - 58)
Durata răspunsului				
Durata mediană exprimată în luni (interval)	NR (0,0+ - 33,0+)	4,4 (0,0+ - 32,8+)	7,1 (0,0+ - 32,8+)	6,4 (0,0+ - 20,1+)

* Chimioterapie (paclitaxel și carboplatină) † Pe baza modelului stratificat Cox al riscului proporțional ‡ Valoarea p unilaterală pe baza testului log-rank stratificat (comparativ cu o limită alfa de 0,00207 pentru dMMR și de 0,00116 pentru pMMR)

¶ Răspuns: cel mai bun răspuns obiectiv, confirmat ca răspuns complet sau răspuns parțial NR = Nu a fost atinsă

Figura 2: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în studiul KEYNOTE-868 (NRG-GY018), la populația dMMR

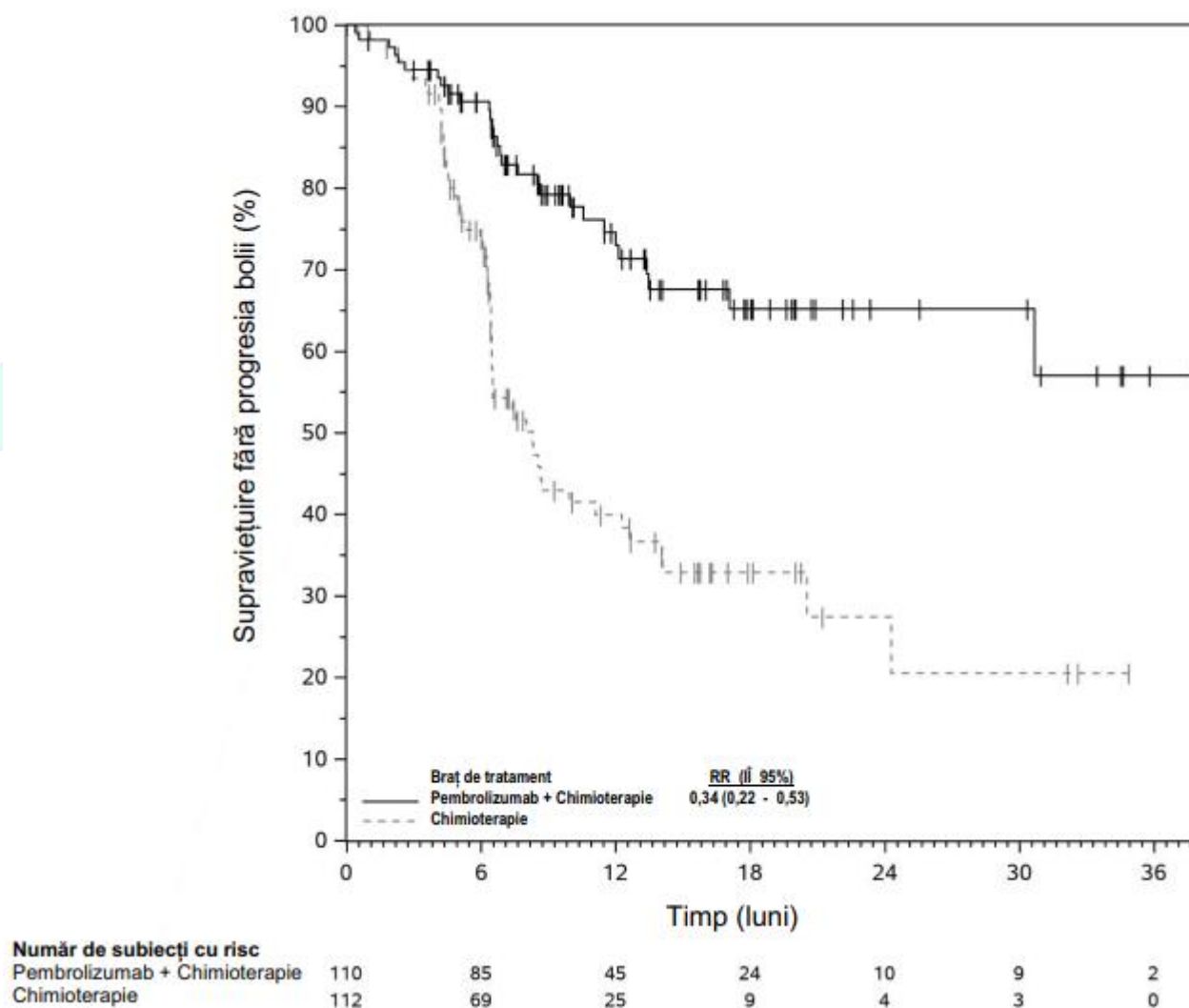
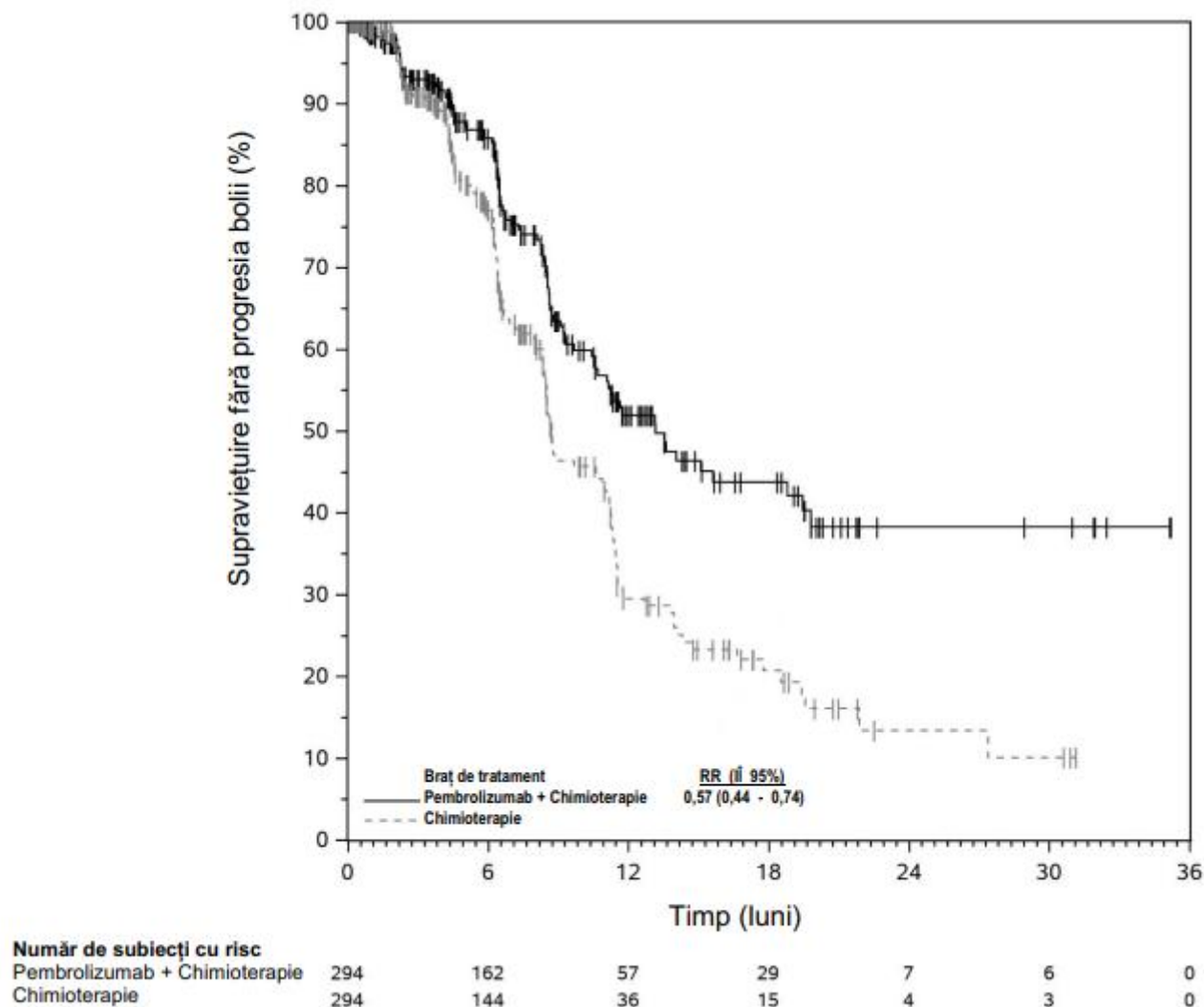


Figura 3: Curba Kaplan-Meier corespunzătoare supraviețuirii fără progresia bolii în studiul KEYNOTE-868 (NRG-GY018), la populația pMMR



Rezumatul profilului de siguranță

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab.

Siguranța pembrolizumab administrat în asociere cu chimioterapie, RT sau CRT a fost evaluată la 6 695 pacienți cu diferite tipuri de tumori, cărora li s-a administrat pembrolizumab 200 mg, 2 mg/kg GC sau 10 mg/kg GC la interval de 3 săptămâni, în cadrul studiilor clinice. La acest grup de pacienți, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (51%), anemia (50%), diareea (35%), fatigabilitatea (35%), constipația (32%), vărsăturile (27%), scăderea numărului de

neutrofile (26%) și scăderea apetitului alimentar (26%). Incidența reacțiilor adverse de gradele 3-5 la pacienți cu NSCLC a fost de 69% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 61% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu HNSCC a fost de 80% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere (chimioterapie sau RT cu sau fără chimioterapie) și de 79% în cazul administrării chimioterapiei împreună cu cetuximab sau RT cu sau fără chimioterapie, la pacienți cu carcinom esofagian a fost de 86% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 83% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu TNBC a fost de 80% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 77% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu cancer cervical a fost de 77% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere (chimioterapie cu sau fără bevacizumab sau în asociere cu CRT) și de 71% în cazul administrării chimioterapiei cu sau fără bevacizumab sau numai a CRT, la pacienți cu cancer gastric a fost de 74% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere (chimioterapie cu sau fără trastuzumab) și de 68% în cazul administrării chimioterapiei cu sau fără trastuzumab, la pacienți cu carcinom de tract biliar a fost de 85% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 84% în cazul administrării numai a chimioterapiei, la pacienți cu CE a fost de 59% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 46% în cazul administrării numai a chimioterapiei, iar la pacienți cu mezoteliom pleural malign a fost de 44% pentru tratamentul cu pembrolizumab administrat în asociere și de 30% în cazul administrării numai a chimioterapiei.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Chimioterapia dublă pe bază de platină este considerată tratament de primă linie pentru cancerul endometrial avansat sau recurent, ghidurile de tratament din SUA și Europa recomandând carboplatină în asociere cu paclitaxel ca opțiuni de tratament pentru pacientele cu cancer endometrial avansat nou diagnosticat sau recurent. În studiile clinice și studiile observaționale, sunt observate rate de răspuns ridicate cu scheme terapeutice pe bază de platină la acești pacienți (40%-62%). Cu toate acestea, rezultatele pe termen lung rămân slabe, cu rate mediane de supraviețuire globală între 13 și 41 de luni și rate de supraviețuire fără progresie între 6 și 15 luni.

Conform studiului GOG 0209, de fază III, care a inclus 1381 de femei cu cancer endometrial stadiul III, stadiul IV și recurent, care au fost randomizate pentru a primi fie asocierea carboplatină-paclitaxel, fie tripla asociere cisplatină-paclitaxel-doxorubicină, supraviețuirea mediană globală a fost de 37 luni în grupul carboplatină-paclitaxel față de 41 luni în grupul tratat cu triplă terapie.

Astfel, conform rezultatelor obținute din studiile clinice intervenționale și observaționale privind rata de supraviețuire globală, se evidențiază o variabilitate a rezultatelor, cu valori cuprinse între 13 și 41 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Tratamentul cu pembrolizumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel, urmat de tratamentul de întreținere cu pembrolizumab a demonstrat un beneficiu în ceea ce privește PFS la pacientele cu cancer endometrial avansat sau recurent.

Potrivit rezultatele studiului KEYNOTE-868, studiul a demonstrat îmbunătățiri semnificative statistice ale PFS pentru pacienții randomizați pentru a li se administra pembrolizumab în asociere cu chimioterapie comparativ cu administrarea placebo în asociere cu chimioterapie, la ambele populații dMMR și pMMR. Durata mediană a perioadei de monitorizare a fost de 13,6 luni (interval: 0,6 până la 39,4 luni) și de 8,7 luni (interval: 0,1 până la 37,2 luni), la populațiile dMMR și respectiv pMMR.

La pacientele cu status dMMR (analiză intermediară prevăzută în protocol):

- HR= 0,34 (Î 95% [0,22; 0,53], $p < 0,0001$) - o reducere cu 66% a riscului de progresie sau deces.
- Mediana PFS nu a fost atinsă în grupul cu pembrolizumab + chimioterapie.
- În grupul placebo + chimioterapie, mediana PFS a fost de 8,3 luni (Î 95% [6,5; 12,3]).

- La pacientele cu status pMMR (analiză intermediară prevăzută în protocol):

- HR = 0,57 (Î 95% [0,44; 0,74], $p < 0,0001$) - reducere cu 43% a riscului de progresie sau deces.
- Mediana PFS a fost de 13,1 luni (Î 95% [10,6; 19,5]) în grupul pembrolizumab + chimioterapie.
- În grupul placebo + chimioterapie, mediana PFS a fost de 8,7 luni (Î 95% [8,4; 11,0]).

În concluzie, adăugarea pembrolizumabului la chimioterapia standard încetinește progresia bolii pe o perioadă mai mare de 3 luni și prelungește perioada fără progresie, fiind îndeplinite criteriile de evaluare prevăzute la punctul 4.2.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Potrivit datelor Globocan 2022, prevalența la 5 ani a cancerului endometrial în Europa variază între 31,3 și 95,4 cazuri la 100.000 locuitori. La nivel național, conform aceluiași statistici, prevalența la 5 ani a cancerului endometrial este de 46,7 cazuri la 100.000 (4,67 cazuri la 10.000 locuitori) și reprezintă al cincilea cel mai frecvent cancer la femei în România.

La momentul diagnosticului, 67% dintre paciente prezintă boală localizată, 21% au boală regională, iar aproximativ 9% au metastaze la distanță. În timp ce pacientele cu boală localizată au o rată de supraviețuire la 5 ani de 95%, pentru cele cu boală regională și metastaze la distanță aceasta scade la 69%, respectiv 17%. Aproximativ 20% dintre cazurile de cancer endometrial detectate precoce recidivează, majoritatea în decurs de 3 ani de la tratamentul primar, având un prognostic mai rezervat.

În ceea ce privește cazurile nou diagnosticate, în România, aproximativ 35% din cazurile de cancer endometrial sunt diagnosticate într-un stadiu avansat al bolii.

Compania a estimat un număr de 1229 de paciente eligibile pentru tratamentul Keytruda în asociere cu carboplatină și paclitaxel, ca primă linie de tratament al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la pacientele care sunt eligibile pentru tratament sistemic.

În concluzie, cancerul endometrial primar avansat sau recurent reprezintă o afecțiune care conform statisticilor europene și naționale se încadrează în limitele care definesc o boală rară.

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Keytruda, 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.

Pentru calculul costului terapiei vom lua în considerare administrarea la un interval de 3 săptămâni, pentru o perioadă maximă de 24 de luni (perioada maximă de administrare, conform RCP).

În primul an de tratament se vor administra 17 cicluri de tratament la interval de 3 săptămâni, a câte 2 flacoane Keytruda (100 mg/flacon).

Costul terapiei cu Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru o perioadă de 12 luni= 34 flacoane x PAM= 34 x 12.417,75 lei= 422.203,5lei.

În cursul a 24 de luni (perioada maximă de administrare) se vor administra 34 cicluri de tratament la interval de 3 săptămâni, a câte 2 flacoane Keytruda (100 mg/flacon).

Costul terapiei cu Keytruda 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru o perioadă de 24 luni= 68 flacoane x PAM= 68 x 12.417,75 lei= 844.407 lei.

5. PUNCTAJ

Notă

1. În *Lista* medicamentelor rambursate nu a fost identificat un medicament care să respecte definiția comparatorului conform Anexa nr. 1, Art.1, punctul c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

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.

Terapia standard de primă linie pentru tratamentul pacienților cu cancer endometrial avansat sau recurent și eligibile pentru tratament sistemic se bazează pe administrarea de carboplatină în asociere cu paclitaxel, având în vedere rezultatele studiului GOG0209.

GOG0209 a fost un studiu de fază III, randomizat, de non-inferioritate, open-label, desfășurat între 2003 și 2009 în care au fost înrolate 1381 de femei cu cancer endometrial stadiul III, stadiul IV și recurent, care au fost randomizate pentru a primi fie asocierea carboplatină-paclitaxel, fie tripla asociere cisplatină-paclitaxel-doxorubicină. Rezultatele studiului nu au evidențiat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește beneficiul clinic, supraviețuirea fără progresie sau supraviețuirea globală: PFS mediană 13 vs. 14 luni; HR= 1,032; IC 90% [0,93–1,15], OS mediana 37 vs. 41 luni, HR=1,002; IC 90%, [0,9–1,12].

Cu toate acestea, profilul de siguranță a fost mai puțin favorabil în grupul tratat cu trei citostatice: aproximativ 6% dintre paciente au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente evenimente adverse de grad 3-5 raportate au fost leucopenia și neutropenia, mai frecvente în grupul tratat cu carboplatină-paclitaxel, alături de alte evenimente adverse hematologice, raportate la 31% dintre pacientele din grupul tratat cu triplă terapie și la 21% în grupul tratat cu asocierea de două medicamente..

Este important de menționat că în prezent, chimioterapia nu beneficiază de autorizație de punere pe piață pentru indicația terapeutică referitoare la cancerul endometrial.

Adăugarea unui anticorp monoclonal umanizat care se leagă de receptorul 1 (PD-1) cu rol în controlul morții celulare programate (pembrolizumab) în faza de inițiere, urmată de administrarea în monoterapie a acestuia în faza menținere, la terapia standard de primă linie (bazată pe asocierea carboplatină/paclitaxel) a demonstrat potențialul de a preveni sau întârzia progresia bolii către stadii mai avansate.

Până la data prezentei evaluări, nu a fost identificată în *Lista* medicamentelor rambursate nicio alternativă terapeutică de imunoterapie, care să fie adăugată la terapia standard de primă linie, în faza de inițiere și de menținere, pentru tratamentul pacienților cu cancer endometrial avansat, nou diagnosticat sau recidivat și care sunt eligibile tratament sistemic.

2. DCI MEGESTROLUM este inclus în HG nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, în Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie, fiind indicat **în tratamentul paleativ al neoplasmelor hormonodependente, cum sunt cancerul mamar sau endometrial, în stadii avansate (recurent, inoperabil sau metastazat). RCP menționează că administrarea acestuia nu poate înlocui terapia chirurgicală, radioterapia sau chimioterapia, în cazul în care acestea sunt indicate.** Astfel, DCI Megestrolum nu respectă definiția comparatorului, enunțată anterior, conform prevederilor OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

În contextul celor prezentate anterior, DCI Pembrolizumabum întrunește criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare.

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
22.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, 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
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0

3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
Total	70

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 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 carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic”, **îtrunește 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: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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 „KEYTRUDA este indicat în asociere cu

carboplatină și paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al carcinomului endometrial primar avansat sau recurent, la adulți care sunt eligibili pentru tratament sistemic”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Keytruda, INN-pembrolizumab
2. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21313_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT21313.pdf
3. NICE Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated primary advanced or recurrent endometrial cancer
4. SMC pembrolizumab-keytruda-final-june-2025-amended-110625-for-website.pdf
5. IQWiG A24-111 - Pembrolizumab - Extract of dossier assessment - Version 1.0
6. G-BA Beschluss
7. Epar Keytruda, INN-pembrolizumab
8. Esmo 2022 Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆
9. Decizia dec 164247 ro.pdf
10. ghidul NCCN versiunea 2.2026
12. Globocan 2022 Cancer Today
13. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Initiating First-Line Therapy in the United States - PMC
14. Project for the National Program of Early Diagnosis of Endometrial Cancer Part I - PMC
15. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) - PMC

Raport finalizat în data de: 13.02.2026

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

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu