



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **68** DEL **-8 LUG. 2019**

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 26 su nuovi farmaci oncologici: Pembrolizumab (Keytruda-Registered).

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.26, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 16 maggio 2019, relativa al medicinale Pembrolizumab (Keytruda-Registered) per l'indicazione trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.

IL DIRETTORE GENERALE AREA SANITÀ E SOCIALE

- VISTA** la D.G.R. 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;
- VISTI** i propri decreti n. 28 del 15.2.2018 e n. 2 del 8.1.2019 relativi al Gruppo di Lavoro sui farmaci oncologici" nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) istituito per la predisposizione e l'aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci oncologici da sottoporsi alla valutazione finale della suddetta CTRF;
- ESAMINATA** la Raccomandazione *evidence-based* n.26, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 16.5.2019;

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 26, sul nuovo farmaco oncologico Pembrolizumab (Keytruda-Registered), licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;

2. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della suddetta raccomandazione, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;
3. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
4. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;
5. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONE

Tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) – prima linea

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.

Raccomandazione n. 26

Data redazione: maggio 2019

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici

Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex D.G.R. n. 36/2019,
nella seduta del 16 maggio 2019



Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici
Membri (votanti)

APRILE GIUSEPPE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BASSAN FRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 7 Pedemontana
BELLOMETTI SIMONA AURELIA	Direttore Sanitario Azienda Zero
CAVASIN FRANCESCO	Medico di Medicina Generale - SIMG
CONTE PIERFRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova-(Coordinatore)
COSTA ENRICO	UOC Farmacia Ospedaliera - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DEL GIUDICE AUGUSTA	Rappresentante Associazione Noi e il cancro - Volontà di Vivere ONLUS - Padova
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESE ANNALISA	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
FIGOLI FRANCO	Cure palliative e Governo Clinico dell'assistenza primaria - Azienda ULSS 7 Pedemontana
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto FederAnziani
GORI STEFANIA	Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
GRION ANNAMARIA	Direttore Dipartimento Interaziendale Politiche del Farmaco - Azienda ULSS 6 Euganea - Padova
LEONE ROBERTO	Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MILELLA MICHELE	Direttore UOC Oncologia Medica -Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MORANDI PAOLO	Direttore UOC Oncologia Medica Azienda ULSS 3 Serenissima - Ospedale Dell' Angelo - Mestre - Venezia
PALOZZO ANGELO CLAUDIO	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera IOV IRCCS Padova
PASINI FELICE	Responsabile Oncologia Medica - Ospedale Pederzoli - Peschiera del Garda (VR)
PERTILE PAOLO	Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche Università degli Studi di Verona
SAVA TEODORO	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 6 Euganea - Cittadella - Camposampiero (PD)
SCROCCARO GIOVANNA	Direttore Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici Regione Veneto
VICARIO GIOVANNI	Direttore UOC Oncologia Medica – Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Ospedale di Castelfranco (TV)
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZORZI MANUEL	Dirigente medico - Registro Tumori del Veneto - Padova

Segreteria Scientifica

Alberto Bortolami –Rete Oncologica del Veneto-Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)
 Roberta Rampazzo – Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici Regione Veneto

Supporto Metodologico

Margherita Andretta – UOC HTA, Azienda Zero
 Chiara Poggiani– UOC HTA, Azienda Zero
 Antonella Giorgia Becchetti – UOC HTA, Azienda Zero

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

- Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici Regione Veneto
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf> - email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it
- Rete Oncologica del Veneto
<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/farmaci-innovativi> - email: rov@iov.veneto.it
- UOC HTA, Azienda Zero - Regione Veneto
www.cruf.veneto.it – email hta@azero.veneto.it



INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente – la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (...) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- A. una raccomandazione che terrà conto di:
 - A.1. criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
 - A.2. valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
 - A.3. *place in therapy*;
- B. la stima del numero dei pazienti.

A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

- (i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);
- (ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.



A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della Determina n. 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

A.2.1. bisogno terapeutico, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.2. valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.

Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.3. qualità delle evidenze, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione

selettiva dei dati (*publication/reporting bias*).

Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.

Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.

Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

A.3 Place in therapy

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.



L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:

- indicazione rimborsata AIFA;
- tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;
- principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m² (1,7 m² per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti sono presentati in tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le

altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti.

Le tabelle dei costi saranno aggiornate se necessario e gli aggiornamenti saranno pubblicati sui seguenti siti:
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/raccomandazioni-evidence-based>
<https://www.cruf.veneto.it/>

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

Monitoraggio: La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione, attraverso la collaborazione della Rete Oncologica Veneta.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

Monitoraggio: la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

Referenze

- [1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA n. 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)
- [2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018
- [3].GRADE Series; <http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>
- [4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009



INDICE

INDICE	6
SCHEMA DEL FARMACO	7
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI.....	8
1. ANALISI DELLE EVIDENZE.....	10
1.1 Inquadramento della patologia.....	10
1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione	10
2. PLACE IN THERAPY	11
2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.....	12
2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.....	12
3. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI.....	12
METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI	14
BIBLIOGRAFIA.....	16



SCHEDA DEL FARMACO

Nome Commerciale	KEYTRUDA® [1]
Principio Attivo	Pembrolizumab
Ditta Produttrice	Merck Sharp & Dohme Limited
ATC	L01XC18
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	100 mg
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali
Innovazione terapeutica	Si - Fondo (proroga del requisito fino al 24.06.2020)
Farmaco orfano	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) \geq 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.
Posologia	200 mg q3w, ev, fino a progressione o a tossicità inaccettabile
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H – Centri individuati dalla Regione
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo ex Factory al netto IVA	100 mg, 1 fl 4 mL = €3.798,34
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN diretto, alle Strutture Sconto <i>payback</i> alle Regioni
Registro AIFA	<p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> -età \geq 18 anni -ECOG PS 0-2; -EGFR/ALK wild type (è consentito non testare la presenza di alterazioni molecolari in caso di istologia squamosa); -PD-L1 \geq 50%; -stadio IV di malattia <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none"> -utilizzo di un precedente anti-PD-1 o anti-PD-L1 -malattia autoimmune (escluse le eccezioni previste da Registro AIFA); -trattamento con immunosoppressore sistemico (escluse le eccezioni previste da Registro AIFA); -anamnesi di malattia polmonare interstiziale; -pembrolizumab non sarà utilizzato in monoterapia

[1]. GU n. 145 del 24-06-2017, n. 66 del 19-3-2019 e n.124 del 29-05-2019.



SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

IMMUNOTERAPIA: Pembrolizumab (Keytruda®)

Indicazione oggetto di valutazione: Trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.

Report sulla valutazione di innovatività pubblicato da AIFA ai sensi delle Determina n. 1535/2017 al tempo della valutazione da parte del Gruppo di Lavoro: NON PRESENTE

A. RACCOMANDAZIONE

Votazione del Gruppo di Lavoro: **POSITIVA FORTE**

Commento

Pembrolizumab (PEMBRO) è la prima terapia specificatamente indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con livelli di PD-L1 $\geq 50\%$. In tali pazienti PEMBRO ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia, mostrando un profilo di sicurezza più vantaggioso. In tali pazienti, PEMBRO è diventato il nuovo standard di trattamento.

La Raccomandazione è stata espressa sulla base dei seguenti parametri di valutazione:

A.1. Criteri prescrittivi di AIFA

PEMBRO può essere utilizzato come monoterapia di prima linea in pazienti adulti, con NSCLC allo stadio IV e con ECOG *performance status* 0-2, qualora presentino livelli di PD-L1 $\geq 50\%$. Prima dell'utilizzo di PEMBRO, nei pazienti con malattia ad istologia non squamosa, è necessario testare la presenza di alterazioni molecolari di EGFR e di ALK, in quanto PEMBRO non può essere utilizzato in prima linea in pazienti che presentino mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK.

Ulteriori dettagli sui criteri di esclusione/inclusione sono illustrati nella Scheda del farmaco a pag. 7.

A.2 Valore clinico del farmaco

A.2.1 Bisogno terapeutico (valutazione del Gruppo di Lavoro)

Nel sottogruppo di pazienti con alti livelli di PD-L1 il bisogno terapeutico è legato alla necessità di introdurre terapie specifiche che dimostrino di aumentare la sopravvivenza rispetto alle chemioterapie standard.

A.2.2 Valore terapeutico aggiunto (valutazione del Gruppo di Lavoro)

PEMBRO ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS, endpoint primario, di 4,3 mesi vs chemioterapia (mediana 10,3 vs 6,0; HR 0.50, $p < 0,001$). Dopo un follow-up mediano di 25,2 mesi la OS mediana (endpoint secondario) è risultata di 30,0 mesi vs 14,2 mesi (HR 0.63 95% CI, 0.47-0.86).

Il profilo di tossicità è a favore di PEMBRO. La frequenza di eventi avversi di grado 3, 4 o 5 è stata pari al 26,6% vs 53,5% e quella di interruzione per eventi avversi pari a 7,1% vs 10,7%.

A.2.3 Qualità delle evidenze (valutazione del Gruppo di Lavoro)

Si segnala che lo studio è stato interrotto precocemente per efficacia ed è stato consentito il cross-over dal braccio di controllo a quello sperimentale.

A.3 Place in therapy

PEMBRO è il nuovo standard di trattamento di prima linea per pazienti con NSCLC avanzato, in assenza di mutazioni di EGFR o riarrangiamento di ALK (Figura 1).



A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 1)

PEMBRO è la prima terapia di prima linea ad avere dimostrato un vantaggio di efficacia vs chemioterapia nella sottopopolazione di pazienti con alti livelli di PD-L1. Non sono presenti in terapia altri trattamenti specifici in tali pazienti.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano (Tabella 2)

I costi di PEMBRO per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti di quanto stimato, in quanto parte dello sconto applicato è restituito come *payback* alle Regioni

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

Si stima che, ogni anno in Regione Veneto, un massimo di 270 pazienti con NSCLC avanzato potrebbero essere candidabili a ricevere PEMBRO come prima linea di trattamento (Figura 1).



1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1 Inquadramento della patologia

Il carcinoma polmonare rappresenta ad oggi la prima causa di morte per neoplasia negli uomini e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon retto. L'incidenza stimata è di 41.500 nuovi casi/anno di cui 30% nelle femmine¹ e il NSCLC rappresenta complessivamente l'85-90%² dei casi. Circa il 70% dei pazienti presenta, alla diagnosi, malattia in stadio localmente avanzato o metastatico³.

La caratterizzazione molecolare del tumore ha permesso di individuare alcuni target terapeutici specifici, quali EGFR, ALK e ROS1. La mutazione di EGFR (10-15% degli adenocarcinomi), il riarrangiamento ALK (3-7% degli adenocarcinomi) o il riarrangiamento di ROS1 sono fattori predittivi di risposta alla terapia e pertanto dovrebbero sempre essere ricercate al fine di selezionare, in caso di positività, la *target therapy* più adatta¹.

Di recente, è emerso che la progressione di malattia può essere correlata ad un meccanismo di resistenza immunitaria, sostenuta dalla via inibitoria del recettore PD-1 (*Programmed Death-1*) espresso sulle cellule T e che inibisce la risposta immunitaria mediata da queste stesse cellule^{1,4}. Il recettore PD-1 agisce attraverso l'interazione con due ligandi, PD-L1 e PD-L2. Le recenti immunoterapie immesse sul mercato agiscono inibendo la via inibitoria del recettore PD-1, bloccandone l'interazione con i propri ligandi.

Il trattamento standard di prima linea per i pazienti con NSCLC avanzato privo di mutazioni specifiche è rappresentato da chemioterapia a base platino¹. PEMBRO è la prima immunoterapia autorizzata in prima linea ed è specificatamente indicata nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 con *tumor proportion score* (TPS) $\geq 50\%$.

1.2 Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione

PEMBRO è un anticorpo monoclonale umanizzato, che si lega al recettore PD-1, bloccando la sua interazione con il PD-L1 e con il PD-L2⁵.

Efficacia. Lo studio randomizzato e controllato (RCT) KEYNOTE-024⁶, di fase III, è stato condotto in aperto in 305 pazienti con malattia allo stadio IV, aspettativa di vita superiore ai tre mesi e con *performace status* ECOG pari a 0 o 1. I pazienti dovevano essere naive a precedente chemioterapia, essere privi di mutazione EGFR o riarrangiamento ALK e presentare livelli di espressione di PD-L1 con *Tumor Proportion Score* (TSP) $\geq 50\%$. Sono stati esclusi i pazienti con metastasi cerebrali non trattate e con malattia autoimmune in fase attiva.

Solo una minoranza dei pazienti inclusi presentava metastasi cerebrali (11,7% con PEMBRO vs 6,6% per il controllo) e tumore con istologia squamosa (18,8% vs 17,9%).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere PEMBRO (200 mg ogni tre settimane, per un massimo di 35 cicli) o chemioterapia a scelta dello sperimentatore¹; i trattamenti potevano essere interrotti prima del raggiungimento del numero prefissato di cicli in caso di progressione o tossicità inaccettabile. Era consentito il *cross over* da chemioterapia a PEMBRO in caso di progressione. La stratificazione era basata su ECOG PS (0 vs 1), istologia (squamosa vs non squamosa), regione di arruolamento (est Asia vs non-est Asia).

I risultati di efficacia si riferiscono alla seconda analisi ad interim pre-pianificata e condotta al termine di un follow up mediano di 11,2 mesi. Nella popolazione *intention to treat*, PEMBRO ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS (endpoint primario) di 4,3 mesi vs chemioterapia (Tabella 1). Dopo tale analisi, lo studio è stato interrotto precocemente per efficacia.

¹PMTX + Carboplatino; PMTX + Cisplatino; Carboplatino + Gemcitabina; Cisplatino + Gemcitabina; Carboplatino + Paclitaxel; max 4-6 cicli.



Dopo un follow-up mediano di 25,2 mesi, la OS mediana (endpoint secondario) è risultata di 30,0 mesi vs 14,2 mesi (HR 0.63 95% CI, 0.47-0.86).⁷

Analogamente la ORR è risultata superiore nel braccio in trattamento con PEMBRO. L'analisi della qualità della vita ha mostrato che PEMBRO ritarda il deterioramento delle funzionalità fisiche e delle funzioni di ruolo, migliorando o mantenendo la qualità della vita rispetto alla chemioterapia.⁸

I principali risultati di efficacia sono illustrati in Tabella 1. L'analisi per sottogruppo perde significatività nella sottopopolazione di pazienti con emostasi cerebrali.

Tabella 1. Principali risultati di efficacia di PEMBRO

	PEMBRO	CHEMIO	ΔEfficacia, mesi (PEMBRO-CHEMIO)	Stima effetto (IC 95%), p
OS mediana, mesi	30,0	14,2	+15,8	HR 0,63 (0,47-0,86)
PFS mediana, mesi	10,3	6,0	+4,3	HR 0,50 (0,37-0,68) p<0,001

EA: eventi avversi; HR: Hazard Ratio; ND: non disponibile; ORR: tasso di risposta obiettiva; OS: sopravvivenza globale; PEMBRO: pembrolizumab; PFS: sopravvivenza libera da progressione; q3w: una somministrazione ogni tre settimane.

Sicurezza. Nello studio KEYNOTE-024, il profilo di tossicità era nettamente a favore di PEMBRO. La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (PEMBRO vs chemioterapia) è stata pari al 73,4% vs 90%. Gli eventi avversi insorti con frequenza $\geq 10\%$ in almeno uno dei due bracci sono stati: nausea (9,7% vs 43,3%), anemia (5,2% vs 44%), fatigue (10,7% vs 28,7%), riduzione dell'appetito (9,1% vs 26%), diarrea (14,3% vs 13,3%), neutropenia (0,6% vs 22,7%), vomito (2,6% vs 20%), piressia (10,4% vs 5,3%), costipazione (3,9% vs 11,3%), stomatiti (2,6% vs 12%), riduzione della conta dei neutrofili (0% vs 13,3%), aumento creatinina sierica (1,9% vs 10%), riduzione della conta piastrinica (0% vs 12%), trombocitopenia (0% vs 11,3%), riduzione della conta dei globuli bianchi (0,6% vs 10,7%), disgeusia (0,6% vs 10%).

La frequenza di eventi avversi immuno-mediati è stata pari al 29,2% vs 4,7%. Tra questi i principali sono stati: ipotiroidismo (9,1% vs 1,3%), ipertiroidismo (7,8% vs 1,3%), polmoniti (5,8% vs 0,7%), reazioni all'infusione (4,5% vs 1,3%) e reazioni cutanee severe (3,9% vs 0%).

La frequenza di eventi avversi di grado 3, 4 o 5 è stata pari al 26,6% vs 53,5% e quella di interruzione per eventi avversi pari a 7,1% vs 10,7%.

Qualità delle evidenze. Si segnala che lo studio è stato interrotto precocemente per efficacia ed è stato consentito il cross-over tra dal braccio di controllo a quello sperimentale.

I risultati dello studio non sono trasferibili ai pazienti con ECOG PS >1, in quanto esclusi. Sono scarsamente trasferibili ai pazienti con metastasi cerebrali, in quanto scarsamente rappresentati nello studio (6,6-11,7%); l'analisi per sottogruppo in questi pazienti perde significatività.

Lo studio permetteva il trattamento fino a un massimo di 35 cicli. Non sono pertanto disponibili evidenze che supportino l'utilizzo del farmaco per periodi di somministrazione più lunghi.

2. PLACE IN THERAPY

PEMBRO è la prima terapia specificatamente indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC avanzato in presenza di livelli di PD-L1 $\geq 50\%$ e, in questo setting, è diventato il nuovo standard di trattamento. L'utilizzo di PEMBRO rende necessaria la determinazione dei livelli di PD-L1, al fine di individuare i pazienti eleggibili a tale farmaco.



Sono esclusi dal trattamento di prima linea con PEMBRO i pazienti che presentano mutazioni di EGFR o riarrangiamento ALK, in quanto tali pazienti devono essere trattati con le specifiche *target therapy* (agenti anti-EGFR o anti-ALK).

I pazienti trattati in prima linea con PEMBRO, in caso di progressione di malattia, non potranno ricevere alcuna immunoterapia nelle linee successive di trattamento.

Il *place in therapy* di PEMBRO è illustrato in Figura 1.

2.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

PEMBRO ha apportato un vantaggio di PFS vs chemioterapia nei pazienti con PD-L1 \geq 50% ed è la prima terapia di prima linea ad avere dimostrato un vantaggio di efficacia sottopopolazione di pazienti con alti livelli di PD-L1. Non sono presenti in terapia altri trattamenti specifici in tali pazienti.

2.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

L'analisi dei costi è illustrata in Tabella 2. Poiché parte dello sconto applicato per PEMBRO è restituito come *payback* alle Regioni, i costi diretti per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti di quanto riportato.

Tabella 2. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Farmaco	Durata trattamento, mesi	Costo*/mese** farmaco, €	Costo medio mese di somministrazione [§] , €	Note
PEMBROLIZUMAB	7,3	5.938	480	I costi di PEMBRO per le Aziende Sanitarie potrebbero essere più alti, in quanto parte dello sconto applicato è restituito come <i>payback</i> alle Regioni

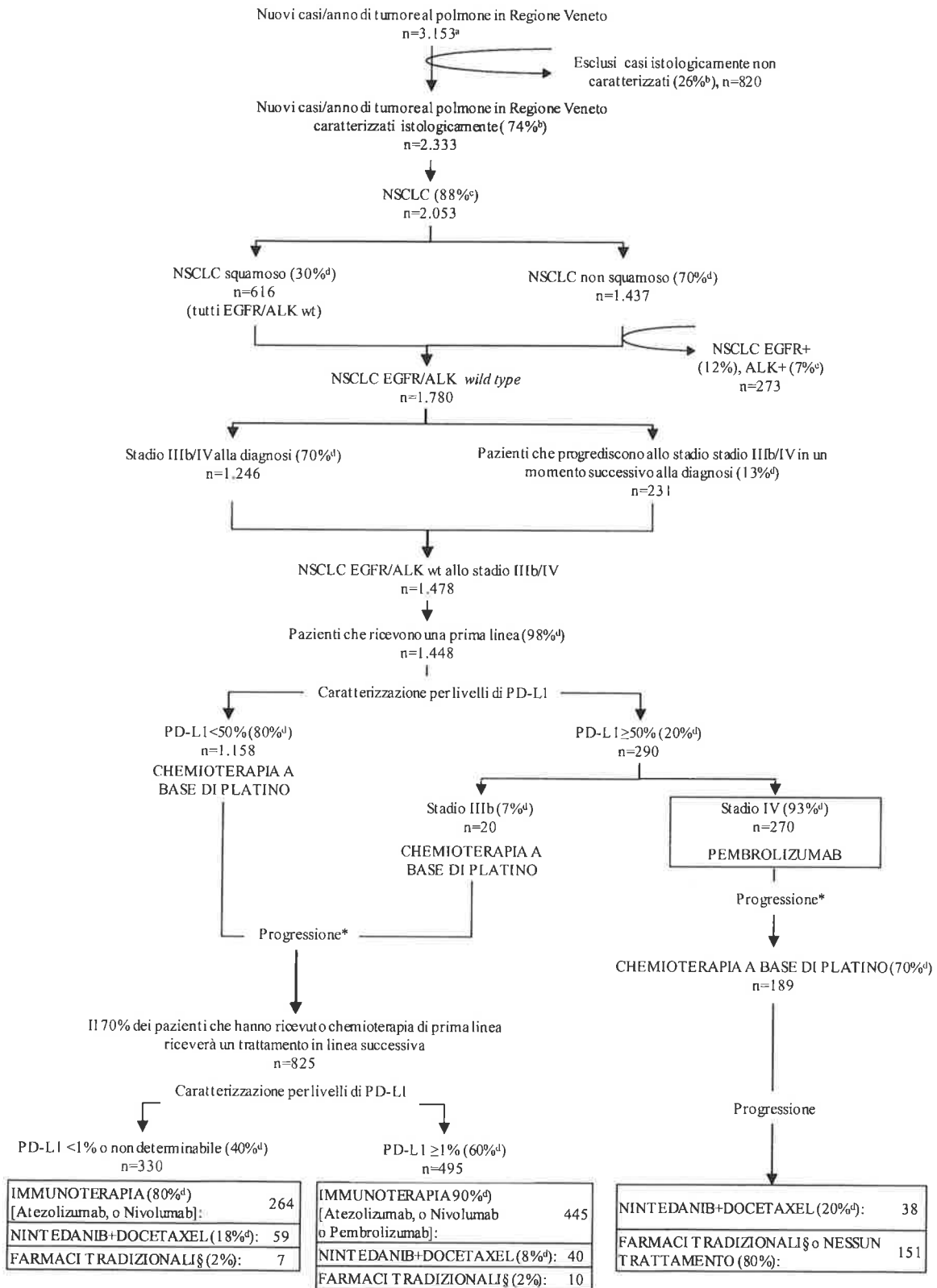
* I costi sono stati calcolati considerando i prezzi i prezzi *ex factory*, al netto di eventuali riduzioni di legge, di eventuali sconti negoziati e di eventuali sconti derivanti da accordi negoziali (accordi basati su *outcome* e accordi finanziari), ma al lordo IVA 10%. **Il mese è considerato un periodo di durata media pari a 30 giorni. § I costi di somministrazione sono quantificati in caso di terapie infusionali, attraverso il codice prestazione ambulatoriale 99.25.1 "Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche. Include visita oncologica di controllo, esami ematochimici, farmaco" (€343), come da Tariffario regionale (Allegato A al Decreto n. 47 del 22.05.2013).

3. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

Si stima che, ogni anno in Regione Veneto, un massimo di 270 pazienti con NSCLC avanzato potrebbero essere candidabili a ricevere PEMBRO come prima linea di trattamento.



Figura 1. Place in therapy e stima del numero di nuovi pazienti potenzialmente candidabili ogni anno a pembrolizumab



a. Numero di nuovi casi di tumore del polmone stimati in Veneto nel 2018. La stima è stata calcolata applicando i tassi di incidenza osservati nel 2013 alla popolazione 2018. b. Stima del Registro Tumori Veneto. Tuttavia i Clinici ritengono che tale dato sovrastimi i casi non caratterizzati istologicamente. Tutt. c. I numeri del cancro in Italia. Rapporto AIOM-AIRTUM 2018. d. Stima dei Clinici. e. Linee guida AIOM 2018. § Docetaxel o pemetrexed (quest'ultimo solo in non squamosi). * Vedere documento a parte per le raccomandazioni relative alle immunoterapie e a nintedanib in linee successive alla prima.



METODOLOGIA ED ESITO DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA RELATIVA AGLI STUDI CLINICI

1. Criteri PICOM di ricerca:

Pembrolizumab	
P (popolazione)	Pazienti adulti con carcinoma polmonare NSCLC metastatico con espressione di PD-L1 e TPS \geq 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK, che non abbiano già effettuato chemioterapia
I (intervento)	Pembrolizumab in monoterapia
C (trattamento di controllo)	Chemioterapia o altri trattamenti con indicazione nella popolazione in analisi
O (outcome)	Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita
M (metodo)	Studio randomizzato e controllato (RCT)

2. Ulteriori criteri di selezione degli studi da includere:

Per ciascun farmaco, sono stati selezionati gli studi di cui fossero disponibili risultati pubblicati, ritenendo eleggibili solo pubblicazioni *in extenso* redatte in lingua inglese.

3. Banche dati interrogate:

- Per la revisione degli studi clinici registrati:
ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>);
EU Clinical Trials Register - EudraCT (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>);
- Per la revisione della letteratura:
MEDLINE via PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>);
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (<http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>);

4. Strategia di ricerca ed esiti:

La ricerca è stata condotta come ricerca libera, considerando, per i farmaci più nuovi oggetto dell'analisi, il nome del principio attivo e, in alternativa, tutti gli eventuali codici o sigle reperibili nell'elenco degli *entry terms* reperibili nel dizionario Medical Subject Headings (MeSH: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>, link a PubMed).

I dettagli delle strategie di ricerca sono illustrati nella Tabella 3.

Data ultimo aggiornamento: 18 aprile 2019.



Tabella 3. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica degli studi clinici

Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni in extenso da Meditline o Cochrane CENTRAL	Studi selezionati (n)	Note
ClinicalTrials.gov	Condition or disease: lung cancer Intervention/Treatment: pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)	209			
EudraCT		22			
Pembrolizumab			3		KEYNOTE-024 (NCT02142738, 2014-000323-25, MK-3475-024) ^{6,8,7}
MEDLINE	((pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475) AND (non small cell lung cancer OR NSCLC) AND (advanced OR metastatic) AND (randomized OR randomised OR random*))	81			
Cochrane CENTRAL		193			



BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Neoplasie del polmone. Linee Guida AIOM 2018
 - ² S. Novello et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27: v1–v27
 - ³ Molina J R et al. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008 May ; 83(5): 584–594
 - ⁴ Assi HI et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced non–small cell lung cancer. *Cancer* 2018;124:248-61.
 - ⁵ Pembrolizumab (Keytruda). Riassunto delle caratteristiche del prodotto
 - ⁶ Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2016; 375:1823-33
 - ⁷ Reck M et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7):537-546
 - ⁸ Brahmer J.R. et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 1600-1609

