

Informativa farmaco: keytruda + Kisplyx– RCC
 Data di redazione: 14.09.2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori											
Nome commerciale *	Keytruda	Keytruda	Kisplyx									
Principio attivo *	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Lenvatinib									
Indicazione oggetto di valutazione *	Pembrolizumab monoterapia: trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche Rimborsato solo nei casi M1 senza evidenza di malattia (M1 NED)	Associazione pembrolizumab + lenvatinib (Kisplyx): trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti										
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione terapeutica	Nuova indicazione terapeutica	Nuova entità terapeutica									
Determina (n./data) e GU (n./data) *	Determina n. 476/2023 GU n.166 del 18-07-2023	Determina n. 476/2023 GU n.166 del 18-07-2023	Determina n. 487/2023 GU n.166 del 18-07-2023									
Ditta produttrice	MSD	MSD	Eisai GmbH									
ATC e descrizione	L01FF02 Agenti antineoplastici - inibitori PD-1/PDL-1	L01FF02 Agenti antineoplastici - inibitori PD-1/PDL-1	L01EX08 Agenti antineoplastici - inibitori protein-chinasi									
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione.	Concentrato per soluzione per infusione.	Capsule rigide									
Dosaggio	100 mL	100 mL	4 mg; 10 mg									
Posologia	Pembrolizumab monoterapia: 200 mg q3w oppure 400 mg q6w ev	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Farmaco</th> <th>Posologia raccomandata</th> <th>Durata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pembrolizumab, ev</td> <td>200 mg q3w oppure 400 mg q6w</td> <td>Fino a progressione o tossicità</td> </tr> <tr> <td>+ Lenvatinib, os (Kisplyx)</td> <td>20 mg/die, os</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Visti RCP e Registro AIFA</i></p>		Farmaco	Posologia raccomandata	Durata	Pembrolizumab, ev	200 mg q3w oppure 400 mg q6w	Fino a progressione o tossicità	+ Lenvatinib, os (Kisplyx)	20 mg/die, os	
Farmaco	Posologia raccomandata	Durata										
Pembrolizumab, ev	200 mg q3w oppure 400 mg q6w	Fino a progressione o tossicità										
+ Lenvatinib, os (Kisplyx)	20 mg/die, os											
Meccanismo di azione	Pembrolizumab (immunoterapia): anticorpo monoclonale che lega il recettore PD-1, bloccandone l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L1, potenziando di conseguenza la risposta delle cellule T.		Lenvatinib: inibitore tirosin chinasi di VEGF1,2,3; FGF1,2,3,4; PDGFRα, KIT e RET.									
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No	No	Np									
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No	No	No									
Farmaco orfano	No	No	No									



Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H	H	H
Classificazione ai fini della fornitura *	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo ed internista (RNRL)
Nota AIFA *	No	No	
PT/PHT *	No	No	
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	pembrolizumab: 100 mg, 1fl - € 3.798,34	pembrolizumab: 100 mg, 1fl - € 3.798,34	lenvatinib (Kispplx): 4 mg, 30 cps - € 1.874,87; 10 mg, 30 cps - € 1.874,87
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN per Strutture pubbliche e private accreditate SSN	Per ciascuna specialità: Sconto SSN per Strutture pubbliche e private accreditate SSN	
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p>Si</p> <p>Pembrolizumab monoterapia</p> <p>Criteri eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età: ≥ 18 anni; - Carcinoma a cellule renali sottoposto a nefrectomia, parziale o radicale, e resezione completa delle metastasi (sincrona o metacrona); - classificazione M1 senza evidenza di malattia (no evidence of disease, NED); - margini chirurgici negativi da almeno 4 settimane; - paziente che non ha effettuato terapie sistemiche precedenti; - ECOG PS 0-2; <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sede metastasi osso; - procedura di chirurgia maggiore (oltre alla nefrectomia e alla resezione completa delle metastasi) nelle 12 settimane precedenti la valutazione; - precedente radioterapia; - trombosi residua della vena cava o della vena renale post-nefrectomia; - precedente trattamento con farmaci anti-PD-1, anti-PD-L1 - malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia 	<p>Si</p> <p>Pembrolizumab + Lenvatinib</p> <p>Criteri eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> - età: ≥ 18 anni; - carcinoma a cellule renali avanzata; - utilizzo in prima linea, in paziente che non abbia effettuato una precedente terapia sistemica per RCC; - Karnofsky Performance status $\geq 70\%$; <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metastasi cerebrali stabili da almeno quattro settimane; - precedente trattamento con farmaci anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4, anti-CD137, anti-VEGFR; - compromissione renale terminale; - pressione sanguigna non adeguatamente controllata; - alterazioni cardiovascolari significative (insufficienza cardiaca congestizia > classe II secondo NYHA, angina instabile, infarto miocardico o ictus, aritmia cardiaca associata a instabilità emodinamica) nei 12 mesi precedenti e/o prolungamento dell'intervallo QTc > 480 ms; - malattia autoimmune (ad esclusione di: vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva, psoriasi che non richiede trattamento); - trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone); - anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale <p>Altro:</p> <p>Rivalutazioni obbligatorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RIV1 alla 9 SETT ± 1 - RIV2 alla 15 SETT ± 1 (6 settimane dopo la RIV1). <p>Ai fini della raccolta dati nel Registro AIFA:</p> <p>1) è possibile selezionare "pseudo progressione" solo nella RIV1 (inserendo "Stato della malattia=non valutabile"). Tale selezione permette la prosecuzione del trattamento;</p> <p>2) è possibile selezionare "Progressione" in tutte le RIV nel caso in cui il clinico ritiene che ci sia una progressione di</p>	



	<p>ormonale sostitutiva, psoriasi che non richiede trattamento);</p> <ul style="list-style-type: none"> - trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone); - anamnesi positiva per malattia polmonare interstiziale 	malattia ed il trattamento è giudicato inefficace. Tale selezione non permette la prosecuzione del trattamento.
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Vedi Allegato 1	
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	<p>Altri farmaci già autorizzati per Carcinoma a cellule renali:</p> <ul style="list-style-type: none"> -immunoterapia (nivolumab +/-ipilimumab; pembrolizumab+axitinib): Hub + Spoke con Piano di cura -axitinib, cabozantinib (monoterapie): Hub + Spoke -altri farmaci (bevacizumab, pazopanib, everolimus, sunitinib, sorafenib): centri formalmente non individuati <p><i>Elenco Centri allegato al DDR n. 103 del 24.07.2023</i></p>	
E' presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Sì, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)	
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	No	
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No	
Sono previste altre modalità particolari di allestimento / somministrazione / conservazione?	No	
Sintesi degli studi registrativi	<p>Pembrilizumab ha dimostrato superiorità vs placebo in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS):</p> <p>KEYNOTE-564: RCT in doppio cieco vs placebo su pazienti con RCC a cellule chiare a rischio di recidiva intermedio-alto, che avevano subito nefrectomia nelle 12 settimane precedenti alla randomizzazione</p> <p>N=994</p> <p>Endpoint primario: (DFS):</p>	<p>Pembrilizumab+lenvatinib ha dimostrato superiorità vs sunitinib in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS):</p> <p>CLEAR: RCT in aperto su pazienti con RCC a cellule chiare avanzato, precedentemente non trattato, randomizzati a ricevere uno dei seguenti trattamenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> -pembrolizumab+lenvatinib -everolimus+lenvatinib -sunitinib <p>N=1.069</p> <p>Endpoint primario: PFS</p>

<p>HR vs placebo 0,63 (95% CI 0,50–0,80): mediana non raggiunta in alcun braccio (follow-up mediano circa 30 mesi).</p> <p>Eventi avversi grado 3+: 32% vs 18% (ipertensione il più frequente).</p> <p><i>Lancet Oncol</i> 2022; 23: 1133–44</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>pembrolizumab +lenvatinib</th> <th>everolimus +lenvatinib</th> <th>sunitinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>23,9 HR vs sunitinib 0,30 p<0,001</td> <td>14,7 HR vs sunitinib 0,65 p<0,001</td> <td>9,2</td> </tr> <tr> <td>OS mediana, mesi</td> <td>NR HR vs sunitinib 0,66 p=0,005</td> <td>NR HR vs sunitinib 1,15 p=ns</td> <td>/</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eventi avversi più frequenti di tutti i gradi: diarrea, ipertensione, ipotiroidismo Eventi avversi grado 3+: 82,4% vs 71,8% (ipertensione il più frequente).</p> <p><i>N Engl J Med</i> 2021;384:1289-300.</p>		pembrolizumab +lenvatinib	everolimus +lenvatinib	sunitinib	PFS mediana, mesi	23,9 HR vs sunitinib 0,30 p<0,001	14,7 HR vs sunitinib 0,65 p<0,001	9,2	OS mediana, mesi	NR HR vs sunitinib 0,66 p=0,005	NR HR vs sunitinib 1,15 p=ns	/
	pembrolizumab +lenvatinib	everolimus +lenvatinib	sunitinib										
PFS mediana, mesi	23,9 HR vs sunitinib 0,30 p<0,001	14,7 HR vs sunitinib 0,65 p<0,001	9,2										
OS mediana, mesi	NR HR vs sunitinib 0,66 p=0,005	NR HR vs sunitinib 1,15 p=ns	/										
Principali comparatori	Vedi Allegato 2 e 3												
Place in therapy <i>Legenda: considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i>	Vedi Allegato 2												
Stima dei pazienti in Regione Veneto <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	<p>Adiuvante - Stadio M1 NED Nel 2022, in Veneto, i pazienti con diagnosi di carcinoma renale (ICD-9-CM 189.0) e operati per nefrectomia radicale o parziale (ICD-9-CM 55.4, 55.51, 55.52,55.54) sono stati 1.208 (DWH regionale, estrazione settembre 2023). Di questi, si stima che meno del 5% (stima 2-3%) saranno candidabili alla nuova indicazione in adiuvante di pembrolizumab. Ne consegue che sono da attendersi non più di 60 pazienti / anno (stima 24-36).</p> <p>Prima linea avanzato Sulla base dell'epidemiologia regionale, visto il trend di utilizzo delle immunoterapie in I linea secondo dati di Registro AIFA (estrazione settembre 2023) per le terapie già rimborsate e sentite le attese in ambito clinico, si stima che i pazienti candidabili alla nuova associazione saranno 54/anno.</p> <p>Vedi dettagli in Allegato 2</p> <p><i>Sentito Clinico referente CRAO</i></p>												
Indicazioni della CTRF													
La Commissione rimanda alla Tabella dei costi, allo scopo di attenzionare i costi delle diverse terapie.													

Allegato 1 – Altre indicazioni già rimborsate per pembrolizumab

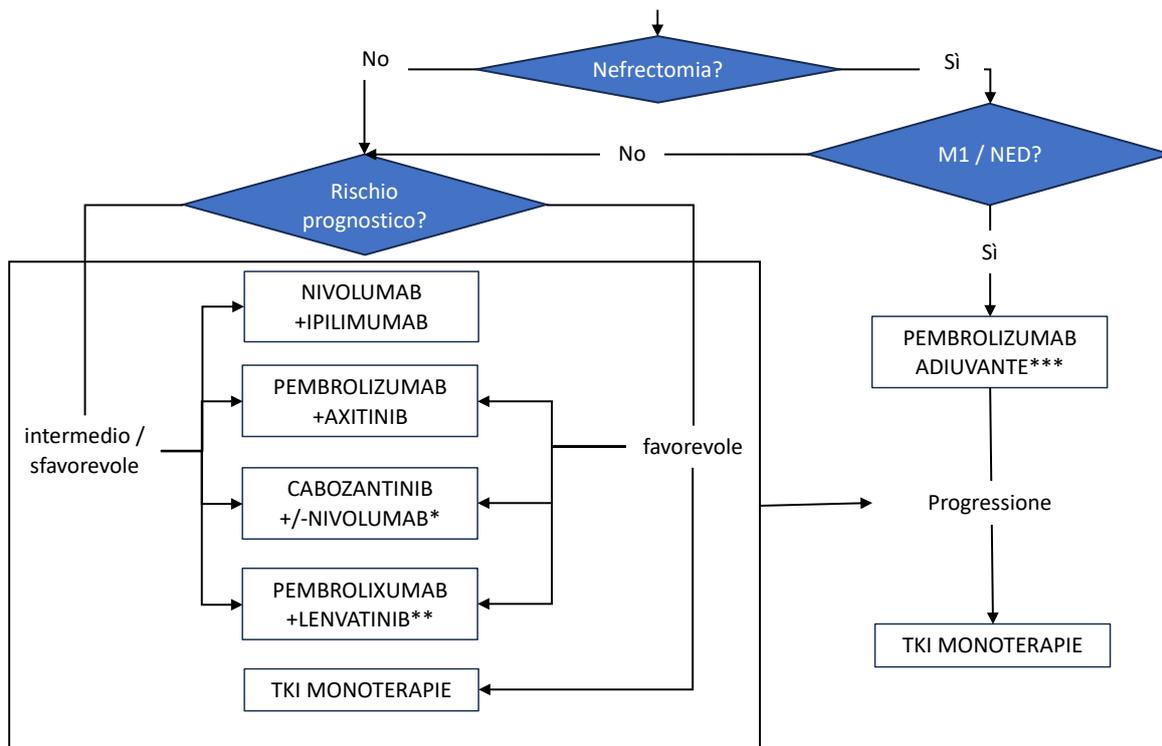
	Macro-indicazioni	Centri autorizzati*
Oncologia*	- NSCLC - melanoma - carcinoma urotelio - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali	Hub; Spoke con Piano di Cura
	- carcinoma colon-retto	Hub + Spoke
	Nuove indicazioni rimborsate in valutazione CTRF nei seguenti ambiti: - carcinoma cervice - carcinoma endometrio, - ca esofago - ca mammario triplo negativo - ca colon retto - ca gastrico	in via di definizione
Oncoematologia**	Linfoma di Hodgkin	I livello II livello con Piano di cura

*Elenco Centri, Allegato al Decreto n. 139 del 17.10.2023

**Elenco Centri, Allegato al Decreto n. 141 del 17.10.2023

Allegato 2 – Place in therapy (Sentito Clinico referente CRAO)

Ca a cellule renali avanzato (metastatico)



* Registro AIFA: se effettuata terapia (neo) adjuvante, la recidiva deve essere comparsa dopo almeno 6 mesi

** Registro AIFA: il pz non deve aver ricevuto alcun trattamento sistemico precedente per ca renale

*** Registro AIFA: solo in pz che non abbiano ricevuto terapie sistemiche precedenti

NED: senza evidenza di malattia

Stima adjuvante M1 NED (adjuvante): <60 (stima 24-36)

Stima pazienti prima linea (qualunque rischio prognostico)

NIVO+IPI	21	11%
NIVO+CABO	50	25%
PEMBRO+AXI	57	29%
PEMBRO LENVA	57	29%
TKI	15	8%
TOT PZ ATTESI	200	

Le ipotesi di ripartizione % tra i diversi trattamenti, sono in linea con i dati reali disponibili relativi ai trattamenti avviati con immunoterapie per ca rene avanzato in I linea nel 2022 (Registro AIFA: 60% pembrolizumab vs 30% nivolumab).