

Informativa farmaco: KEYTRUDA – TNBC

Data di redazione: 14.09.2023 (aggiornamento 30/11/2023)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori	
Nome commerciale *	Keytruda	
Principio attivo *	Pembrolizumab	
Indicazione oggetto di valutazione *	Setting adiuvante in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico, è indicato nel trattamento di adulti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva* *Fase iniziale ad alto rischio di recidiva: dimensione del tumore > 1 cm, ma ≤ 2 cm di diametro con coinvolgimento linfonodale o dimensione del tumore > 2 cm di diametro indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale	Setting avanzato in associazione a chemioterapia, è indicato nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica
	Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione
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
Ditta produttrice	MSD	
ATC e descrizione	L01FF02 agenti antineoplastici – inibitori PD-1/PDL-1	
Formulazione	concentrato per soluzione per infusione	
Dosaggio	100 mg	
Posologia	200 mg q3w oppure 400 mg q6w, ev max 1 anno, secondo tale schema: - Neoadiuvante: pembrolizumab in associazione a chemioterapia per 8 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 4 dosi da 400 mg ogni 6 settimane o fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile - Adiuvante: pembrolizumab monoterapia per 9 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 5 dosi da 400 mg ogni 6 settimane o fino a recidiva della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti che presentano progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile correlata a	200 mg q3w oppure 400 mg q6w, ev

	KEYTRUDA come trattamento neoadiuvante in associazione a chemioterapia non devono ricevere KEYTRUDA in monoterapia come trattamento adiuvante. Visti RCP e Registro AIFA	
Meccanismo di azione	Pembrolizumab è una immunoterapia, che potenzia le risposte, anche antitumorali, delle cellule T, attraverso il blocco del legame del PD-1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi sulle cellule che presentano l'antigene e possono essere espressi dai tumori o da altre cellule nel microambiente tumorale. <i>Visti RCP</i>	
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017) *	No	
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017) *	No	
Classificazione ai fini della rimborsabilità *	H	
Classificazione ai fini della fornitura *	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	
Nota AIFA *	No	
PT/PHT *	No	
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	100 mg, 1 fl - € 3.798,34	
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate	
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità) *	<p style="text-align: center;">Sì</p> <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • carcinoma mammella triplo negativo (T1c AND N1 OR N2) OR (T2 OR T3 OR T4 a-d) AND (N0 OR N1 OR N2) • stadio malattia IIA-IIIIB; • ECOG PS 0-2; <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 sistemico); • chemioterapia o terapia target o radioterapia nei 12 mesi precedenti; • trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi -prednisone o equivalenti- ≤ 10mg/die); • terapia a base di immunostimolante sistemico o vaccino a base di virus attenuato nelle 4 settimane precedenti all'inizio della terapia; • anamnesi positiva per Malattia Polmonare Interstiziale; • non è stata valutata stata valutata la funzionalità cardiaca e la Frazione di Eiezione del Ventricolo sinistro (LVEF) 	<p style="text-align: center;">Sì</p> <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • carcinoma mammella triplo negativo; • prima linea metastatica; • se effettuata precedente terapia (neo)adiuvante, utilizzo di antraciclina salvo casi in cui sia stata considerata controindicata o non indicata; • PD-L1 con CPS ≥ 10; • ECOG PS 0-2 <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metastasi cerebrali attive o meningite carcinomatosa; • blocca se come terapia (neo)adiuvante selezionato Platino OR Taxano AND rispettivamente Associazione con gemcitabina e carboplatino OR Nabpacltaxel/Paclitaxel e numero mesi trascorsi ≤ 12; oppure se selezionato numero mesi trascorsi ≤ 6 per tutti altri casi; • precedente terapia con agenti anti-PD-1 o anti-PD-L1; • 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 sistemico)

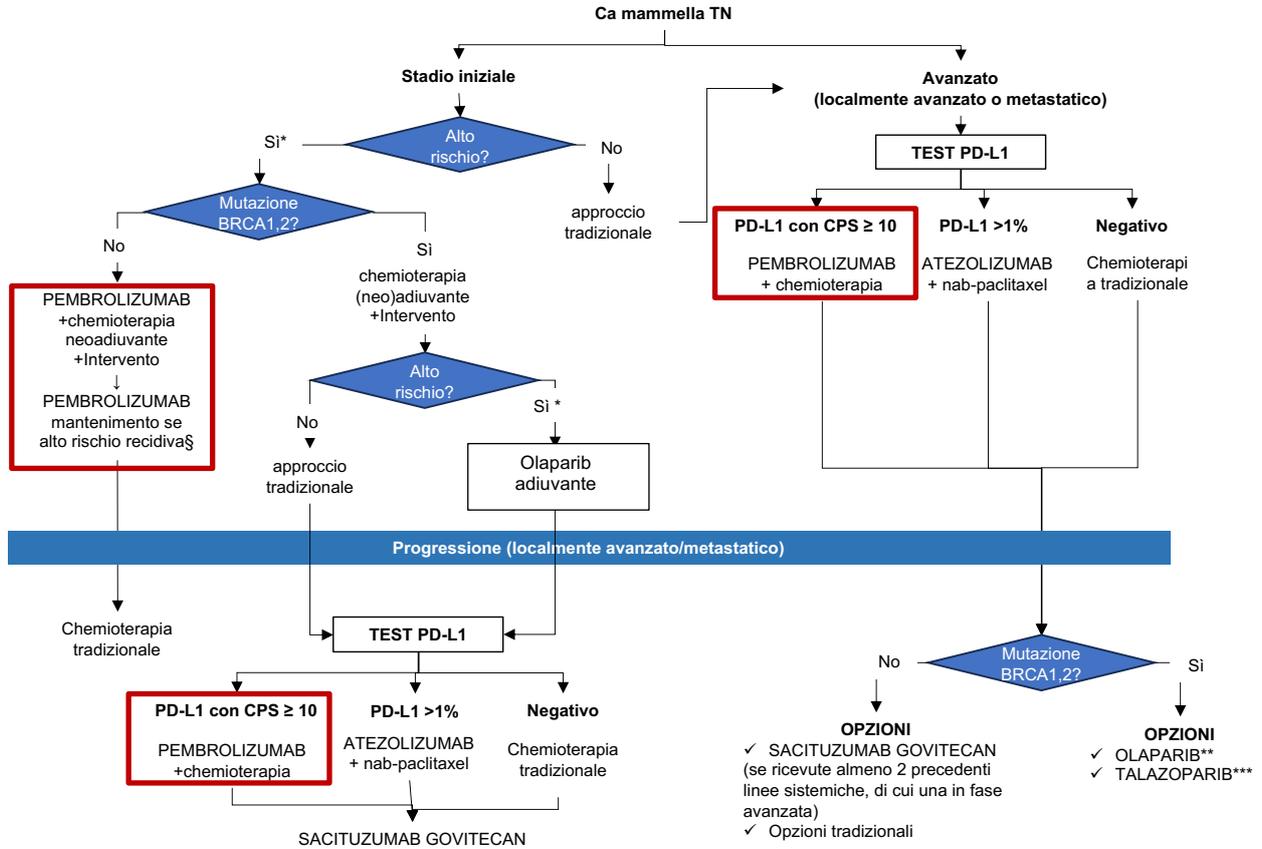


<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</p>	<p>≥50% con ecocardiogramma o MUGA scan prima di iniziare la terapia con Keytruda</p> <p>Rivalutazioni obbligatorie</p> <ul style="list-style-type: none"> - RIV1 dopo le prime 4RF (OR 2RF);- RIV2 dopo completamento della fase neoadiuvante; - RIV3 dopo 4 RF (OR 2RF della fase adiuvante). 	<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>Sì</p> <table border="1" data-bbox="483 584 1433 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 584 715 633">Macro-indicazioni</th> <th data-bbox="715 584 1433 633">Centri autorizzati*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 633 715 790"> <ul style="list-style-type: none"> - NSCLC - melanoma - carcinoma urotelio - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali </td> <td data-bbox="715 633 1433 790"> Hub; Spoke con Piano di Cura </td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 790 715 846"> <ul style="list-style-type: none"> - carcinoma colon-retto </td> <td data-bbox="715 790 1433 846"> Hub + Spoke </td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 846 715 1099"> Oncologia* </td> <td data-bbox="715 846 1433 1099"> Nuove indicazioni rimborsate in valutazione CTRF nei seguenti ambiti: <ul style="list-style-type: none"> - melanoma adiuvante stadio IIB e IIC; - carcinoma endometrio, - ca esofago - ca mammario TN, PD-L1+ - ca cellule renali - ca colon retto - ca gastrico in via di definizione </td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1099 715 1182"> Oncoematologia** </td> <td data-bbox="715 1099 1433 1182"> Linfoma di Hodgkin I livello II livello con Piano di cura </td> </tr> </tbody> </table> <p>*Elenco Centri, Allegato al Decreto n. 141 del 17.10.2023 **Elenco Centri, Allegato al Decreto n. 93 del 28.06.2023</p>	Macro-indicazioni	Centri autorizzati*	<ul style="list-style-type: none"> - NSCLC - melanoma - carcinoma urotelio - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali 	Hub; Spoke con Piano di Cura	<ul style="list-style-type: none"> - carcinoma colon-retto 	Hub + Spoke	Oncologia*	Nuove indicazioni rimborsate in valutazione CTRF nei seguenti ambiti: <ul style="list-style-type: none"> - melanoma adiuvante stadio IIB e IIC; - carcinoma endometrio, - ca esofago - ca mammario TN, PD-L1+ - ca cellule renali - ca colon retto - ca gastrico in via di definizione	Oncoematologia**	Linfoma di Hodgkin I livello II livello con Piano di cura
Macro-indicazioni	Centri autorizzati*											
<ul style="list-style-type: none"> - NSCLC - melanoma - carcinoma urotelio - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali 	Hub; Spoke con Piano di Cura											
<ul style="list-style-type: none"> - carcinoma colon-retto 	Hub + Spoke											
Oncologia*	Nuove indicazioni rimborsate in valutazione CTRF nei seguenti ambiti: <ul style="list-style-type: none"> - melanoma adiuvante stadio IIB e IIC; - carcinoma endometrio, - ca esofago - ca mammario TN, PD-L1+ - ca cellule renali - ca colon retto - ca gastrico in via di definizione											
Oncoematologia**	Linfoma di Hodgkin I livello II livello con Piano di cura											
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</p>	<p>Sì,</p> <p>Atezolizumab – Hub + Spoke con Piano di Cura Sacituzumab govitecan - Hub + Spoke</p>											
<p>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</p>	<p>La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)</p>											
<p>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</p>	<p>No</p>											
<p>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</p>	<p>No</p>											
<p>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</p>	<p>No</p>											

<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>RCT doppio cieco KEYNOTE-522. Dimostrata superiorità di pembrolizumab vs placebo, in termini di risposta patologica e sopravvivenza libera da evento (progressione della malattia che ha precluso un intervento chirurgico definitivo, recidiva locale o a distanza, insorgenza di un secondo tumore primario o la morte per qualsiasi causa) (endpoint co-primari).</p> <p>Pazienti randomizzati (2:1): 1.174 pazienti con TNBC precedentemente non trattato stadio 2-3.</p> <p>Endpoint primario: risposta patologica e sopravvivenza libera da evento (EFS) (progressione della malattia che ha precluso un intervento chirurgico definitivo, recidiva locale o a distanza, insorgenza di un secondo tumore primario o la morte per qualsiasi causa).</p> <table border="1" data-bbox="478 873 925 1108"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembro</th> <th>Placebo</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Follow-up mediano, mesi</td> <td colspan="2">39,1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>EFS a 36 mesi</td> <td>84,5%</td> <td>76,8%</td> <td>HR 0,63 P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicurezza:</p> <table border="1" data-bbox="478 1388 909 1836"> <caption>Table 2. Adverse Events in the Combined Neoadjuvant and Adjuvant Phases (As-Treated Population).^a</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">Pembrolizumab-Chemotherapy (N=783)</th> <th colspan="2">Placebo-Chemotherapy (N=389)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade ≥3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>777 (99.2)</td> <td>645 (82.4)</td> <td>389 (100)</td> <td>306 (78.7)</td> </tr> <tr> <td>Treatment-related adverse event[†]</td> <td>774 (98.9)</td> <td>604 (77.1)</td> <td>388 (99.7)</td> <td>285 (73.3)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>495 (63.2)</td> <td>27 (3.4)</td> <td>245 (63.0)</td> <td>6 (1.5)</td> </tr> <tr> <td>Allopecia</td> <td>421 (60.2)</td> <td>0</td> <td>220 (56.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>429 (54.8)</td> <td>141 (18.0)</td> <td>215 (55.3)</td> <td>58 (14.9)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>367 (46.9)</td> <td>270 (34.5)</td> <td>185 (47.6)</td> <td>110 (28.4)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>330 (42.1)</td> <td>28 (3.6)</td> <td>151 (38.8)</td> <td>6 (1.5)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>238 (30.4)</td> <td>20 (2.6)</td> <td>98 (25.2)</td> <td>5 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase increased</td> <td>204 (26.1)</td> <td>43 (5.5)</td> <td>98 (25.2)</td> <td>9 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>200 (25.5)</td> <td>19 (2.4)</td> <td>86 (22.1)</td> <td>6 (1.5)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>198 (25.3)</td> <td>28 (3.6)</td> <td>102 (26.2)</td> <td>9 (2.3)</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>196 (25.0)</td> <td>12 (1.5)</td> <td>66 (17.0)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>188 (24.0)</td> <td>0</td> <td>85 (21.9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neutrophil count decreased</td> <td>185 (23.6)</td> <td>146 (18.6)</td> <td>112 (28.8)</td> <td>90 (23.1)</td> </tr> <tr> <td>Aspartate aminotransferase increased</td> <td>157 (20.1)</td> <td>20 (2.6)</td> <td>63 (16.2)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral neuropathy</td> <td>154 (19.7)</td> <td>15 (1.9)</td> <td>84 (21.6)</td> <td>4 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>Immune-mediated adverse event[‡]</td> <td>262 (33.5)</td> <td>101 (12.9)</td> <td>44 (11.3)</td> <td>4 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>Hypothyroidism</td> <td>118 (15.1)</td> <td>4 (0.5)</td> <td>22 (5.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Severe skin reaction</td> <td>45 (5.7)</td> <td>37 (4.7)</td> <td>4 (1.0)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Hyperthyroidism</td> <td>41 (5.2)</td> <td>2 (0.3)</td> <td>7 (1.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Adrenal insufficiency</td> <td>20 (2.6)</td> <td>8 (1.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>17 (2.2)</td> <td>7 (0.9)</td> <td>6 (1.5)</td> <td>2 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Thyroiditis</td> <td>16 (2.0)</td> <td>2 (0.3)</td> <td>5 (1.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypophysitis</td> <td>15 (1.9)</td> <td>10 (1.3)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>N Engl J Med 2022;386:556-67</i></p>		Pembro	Placebo		Follow-up mediano, mesi	39,1			EFS a 36 mesi	84,5%	76,8%	HR 0,63 P<0.001	Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=783)		Placebo-Chemotherapy (N=389)		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	Any adverse event	777 (99.2)	645 (82.4)	389 (100)	306 (78.7)	Treatment-related adverse event [†]	774 (98.9)	604 (77.1)	388 (99.7)	285 (73.3)	Nausea	495 (63.2)	27 (3.4)	245 (63.0)	6 (1.5)	Allopecia	421 (60.2)	0	220 (56.6)	0	Anemia	429 (54.8)	141 (18.0)	215 (55.3)	58 (14.9)	Neutropenia	367 (46.9)	270 (34.5)	185 (47.6)	110 (28.4)	Fatigue	330 (42.1)	28 (3.6)	151 (38.8)	6 (1.5)	Diarrhea	238 (30.4)	20 (2.6)	98 (25.2)	5 (1.3)	Alanine aminotransferase increased	204 (26.1)	43 (5.5)	98 (25.2)	9 (2.3)	Vomiting	200 (25.5)	19 (2.4)	86 (22.1)	6 (1.5)	Asthenia	198 (25.3)	28 (3.6)	102 (26.2)	9 (2.3)	Rash	196 (25.0)	12 (1.5)	66 (17.0)	1 (0.3)	Constipation	188 (24.0)	0	85 (21.9)	0	Neutrophil count decreased	185 (23.6)	146 (18.6)	112 (28.8)	90 (23.1)	Aspartate aminotransferase increased	157 (20.1)	20 (2.6)	63 (16.2)	1 (0.3)	Peripheral neuropathy	154 (19.7)	15 (1.9)	84 (21.6)	4 (1.0)	Immune-mediated adverse event [‡]	262 (33.5)	101 (12.9)	44 (11.3)	4 (1.0)	Hypothyroidism	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0	Severe skin reaction	45 (5.7)	37 (4.7)	4 (1.0)	1 (0.3)	Hyperthyroidism	41 (5.2)	2 (0.3)	7 (1.8)	0	Adrenal insufficiency	20 (2.6)	8 (1.0)	0	0	Pneumonitis	17 (2.2)	7 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.5)	Thyroiditis	16 (2.0)	2 (0.3)	5 (1.3)	0	Hypophysitis	15 (1.9)	10 (1.3)	1 (0.3)	0	<p>RCT doppio cieco KEYNOTE-355. Dimostrata superiorità di pembrolizumab+chemio vs placebo+chemio, in termini di PFS e OS (endpoint co-primari).</p> <p>Pazienti randomizzati (2:1): 1.372 pazienti con TNBC localmente avanzato non operabile o metastatico TNBC.</p> <p>Endpoint primario: OS e PFS in pazienti PD-L1-positivi (PD-L1 CPS ≥10 o CPS ≥1) e popolazione totale ITT.</p> <p>Principali risultati nella sotto-popolazione oggetto di indicazione rimborsata (CPS ≥10%)</p> <table border="1" data-bbox="941 840 1428 1344"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembro</th> <th>Placebo</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Follow-up mediano, mesi</td> <td>25,9</td> <td>26,3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>9,7</td> <td>5,6</td> <td>HR 0,65, p=0.0012</td> </tr> <tr> <td>Follow-up mediano, mesi</td> <td colspan="2">44,1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OS mediana, mesi</td> <td>23,0</td> <td>16,1</td> <td>HR 0,73 p=0,018</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicurezza:</p> <table border="1" data-bbox="941 1433 1436 1814"> <caption>Table 1. Adverse Events.^a</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">Pembrolizumab-Chemotherapy (N=562)</th> <th colspan="2">Placebo-Chemotherapy (N=281)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3, 4, or 5</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3, 4, or 5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse event</td> <td>554 (98.6)</td> <td>438 (77.9)</td> <td>276 (98.2)</td> <td>207 (73.7)</td> </tr> <tr> <td>Adverse events that were attributed to the trial regimen[†]</td> <td>541 (96.3)</td> <td>383 (68.1)</td> <td>267 (95.0)</td> <td>188 (66.9)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>276 (49.1)</td> <td>93 (16.5)</td> <td>129 (45.9)</td> <td>41 (14.6)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>231 (41.1)</td> <td>167 (29.7)</td> <td>107 (38.1)</td> <td>84 (29.9)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>221 (39.3)</td> <td>9 (1.6)</td> <td>116 (41.3)</td> <td>4 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Allopecia</td> <td>186 (33.1)</td> <td>5 (0.9)</td> <td>94 (33.5)</td> <td>3 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>161 (28.6)</td> <td>16 (2.8)</td> <td>84 (29.9)</td> <td>7 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>Neutrophil count decreased</td> <td>126 (22.4)</td> <td>98 (17.4)</td> <td>74 (26.3)</td> <td>57 (20.3)</td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase increased</td> <td>115 (20.5)</td> <td>34 (6.0)</td> <td>46 (16.4)</td> <td>13 (4.6)</td> </tr> <tr> <td>Immune-mediated adverse events[‡]</td> <td>149 (26.5)</td> <td>30 (5.3)</td> <td>18 (6.4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypothyroidism</td> <td>89 (15.8)</td> <td>2 (0.4)</td> <td>9 (3.2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hyperthyroidism</td> <td>24 (4.3)</td> <td>1 (0.2)</td> <td>3 (1.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>14 (2.5)</td> <td>6 (1.1)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Colitis</td> <td>10 (1.8)</td> <td>2 (0.4)</td> <td>4 (1.4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Severe skin reactions</td> <td>10 (1.8)</td> <td>10 (1.8)</td> <td>1 (0.4)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Lancet 2020; 396: 1817–28</i> <i>N Engl J Med 2022;387:217-26</i></p>		Pembro	Placebo		Follow-up mediano, mesi	25,9	26,3		PFS mediana, mesi	9,7	5,6	HR 0,65, p=0.0012	Follow-up mediano, mesi	44,1			OS mediana, mesi	23,0	16,1	HR 0,73 p=0,018	Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=562)		Placebo-Chemotherapy (N=281)		Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any adverse event	554 (98.6)	438 (77.9)	276 (98.2)	207 (73.7)	Adverse events that were attributed to the trial regimen [†]	541 (96.3)	383 (68.1)	267 (95.0)	188 (66.9)	Anemia	276 (49.1)	93 (16.5)	129 (45.9)	41 (14.6)	Neutropenia	231 (41.1)	167 (29.7)	107 (38.1)	84 (29.9)	Nausea	221 (39.3)	9 (1.6)	116 (41.3)	4 (1.4)	Allopecia	186 (33.1)	5 (0.9)	94 (33.5)	3 (1.1)	Fatigue	161 (28.6)	16 (2.8)	84 (29.9)	7 (2.5)	Neutrophil count decreased	126 (22.4)	98 (17.4)	74 (26.3)	57 (20.3)	Alanine aminotransferase increased	115 (20.5)	34 (6.0)	46 (16.4)	13 (4.6)	Immune-mediated adverse events [‡]	149 (26.5)	30 (5.3)	18 (6.4)	0	Hypothyroidism	89 (15.8)	2 (0.4)	9 (3.2)	0	Hyperthyroidism	24 (4.3)	1 (0.2)	3 (1.1)	0	Pneumonitis	14 (2.5)	6 (1.1)	0	0	Colitis	10 (1.8)	2 (0.4)	4 (1.4)	0	Severe skin reactions	10 (1.8)	10 (1.8)	1 (0.4)	0
		Pembro	Placebo																																																																																																																																																																																																																																																				
Follow-up mediano, mesi	39,1																																																																																																																																																																																																																																																						
EFS a 36 mesi	84,5%	76,8%	HR 0,63 P<0.001																																																																																																																																																																																																																																																				
Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=783)		Placebo-Chemotherapy (N=389)																																																																																																																																																																																																																																																				
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3																																																																																																																																																																																																																																																			
Any adverse event	777 (99.2)	645 (82.4)	389 (100)	306 (78.7)																																																																																																																																																																																																																																																			
Treatment-related adverse event [†]	774 (98.9)	604 (77.1)	388 (99.7)	285 (73.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Nausea	495 (63.2)	27 (3.4)	245 (63.0)	6 (1.5)																																																																																																																																																																																																																																																			
Allopecia	421 (60.2)	0	220 (56.6)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Anemia	429 (54.8)	141 (18.0)	215 (55.3)	58 (14.9)																																																																																																																																																																																																																																																			
Neutropenia	367 (46.9)	270 (34.5)	185 (47.6)	110 (28.4)																																																																																																																																																																																																																																																			
Fatigue	330 (42.1)	28 (3.6)	151 (38.8)	6 (1.5)																																																																																																																																																																																																																																																			
Diarrhea	238 (30.4)	20 (2.6)	98 (25.2)	5 (1.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Alanine aminotransferase increased	204 (26.1)	43 (5.5)	98 (25.2)	9 (2.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Vomiting	200 (25.5)	19 (2.4)	86 (22.1)	6 (1.5)																																																																																																																																																																																																																																																			
Asthenia	198 (25.3)	28 (3.6)	102 (26.2)	9 (2.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Rash	196 (25.0)	12 (1.5)	66 (17.0)	1 (0.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Constipation	188 (24.0)	0	85 (21.9)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Neutrophil count decreased	185 (23.6)	146 (18.6)	112 (28.8)	90 (23.1)																																																																																																																																																																																																																																																			
Aspartate aminotransferase increased	157 (20.1)	20 (2.6)	63 (16.2)	1 (0.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Peripheral neuropathy	154 (19.7)	15 (1.9)	84 (21.6)	4 (1.0)																																																																																																																																																																																																																																																			
Immune-mediated adverse event [‡]	262 (33.5)	101 (12.9)	44 (11.3)	4 (1.0)																																																																																																																																																																																																																																																			
Hypothyroidism	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Severe skin reaction	45 (5.7)	37 (4.7)	4 (1.0)	1 (0.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Hyperthyroidism	41 (5.2)	2 (0.3)	7 (1.8)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Adrenal insufficiency	20 (2.6)	8 (1.0)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Pneumonitis	17 (2.2)	7 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.5)																																																																																																																																																																																																																																																			
Thyroiditis	16 (2.0)	2 (0.3)	5 (1.3)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Hypophysitis	15 (1.9)	10 (1.3)	1 (0.3)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
	Pembro	Placebo																																																																																																																																																																																																																																																					
Follow-up mediano, mesi	25,9	26,3																																																																																																																																																																																																																																																					
PFS mediana, mesi	9,7	5,6	HR 0,65, p=0.0012																																																																																																																																																																																																																																																				
Follow-up mediano, mesi	44,1																																																																																																																																																																																																																																																						
OS mediana, mesi	23,0	16,1	HR 0,73 p=0,018																																																																																																																																																																																																																																																				
Event	Pembrolizumab-Chemotherapy (N=562)		Placebo-Chemotherapy (N=281)																																																																																																																																																																																																																																																				
	Any Grade	Grade 3, 4, or 5	Any Grade	Grade 3, 4, or 5																																																																																																																																																																																																																																																			
Any adverse event	554 (98.6)	438 (77.9)	276 (98.2)	207 (73.7)																																																																																																																																																																																																																																																			
Adverse events that were attributed to the trial regimen [†]	541 (96.3)	383 (68.1)	267 (95.0)	188 (66.9)																																																																																																																																																																																																																																																			
Anemia	276 (49.1)	93 (16.5)	129 (45.9)	41 (14.6)																																																																																																																																																																																																																																																			
Neutropenia	231 (41.1)	167 (29.7)	107 (38.1)	84 (29.9)																																																																																																																																																																																																																																																			
Nausea	221 (39.3)	9 (1.6)	116 (41.3)	4 (1.4)																																																																																																																																																																																																																																																			
Allopecia	186 (33.1)	5 (0.9)	94 (33.5)	3 (1.1)																																																																																																																																																																																																																																																			
Fatigue	161 (28.6)	16 (2.8)	84 (29.9)	7 (2.5)																																																																																																																																																																																																																																																			
Neutrophil count decreased	126 (22.4)	98 (17.4)	74 (26.3)	57 (20.3)																																																																																																																																																																																																																																																			
Alanine aminotransferase increased	115 (20.5)	34 (6.0)	46 (16.4)	13 (4.6)																																																																																																																																																																																																																																																			
Immune-mediated adverse events [‡]	149 (26.5)	30 (5.3)	18 (6.4)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Hypothyroidism	89 (15.8)	2 (0.4)	9 (3.2)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Hyperthyroidism	24 (4.3)	1 (0.2)	3 (1.1)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Pneumonitis	14 (2.5)	6 (1.1)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Colitis	10 (1.8)	2 (0.4)	4 (1.4)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
Severe skin reactions	10 (1.8)	10 (1.8)	1 (0.4)	0																																																																																																																																																																																																																																																			
<p>Principali comparatori</p>	<p>/</p>	<p>Atezolizumab (vedi sezione spesa per analisi costi)</p>																																																																																																																																																																																																																																																					

<p>Place in therapy <i>considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</i></p>	<p>Nel setting precoce pembrolizumab è prescrivibile dallo stadio IIA al IIIB (quindi sono incluse le pazienti T1c AND N1 OR N2)OR(T2 OR T3 OR T4 a-d) AND (N0 OR N1 OR N2). Al momento, l'alternativa è la sola chemioterapia neoadiuvante.</p> <p>Per le pazienti BRCA mutate, l'alternativa è olaparib dopo chemioterapia neoadiuvante, qualora non abbiano raggiunto la risposta patologica completa alla chirurgia; se queste pazienti ricevessero pembrolizumab in neoadiuvante non sarebbero eleggibili a olaparib.</p> <p>Vedi Allegato 1</p> <p><i>Sentito Clinico referente CRAO</i></p>	<p>Per carcinoma mammella triplo negativo in setting avanzato e PD-L1 positivo è già rimborsato atezolizumab. Atezolizumab e pembrolizumab hanno indicazione simile, ma differiscono per livelli di PD-L1: - pembrolizumab: PD-L1 con CPS ≥ 10 - atezolizumab: con PD-L1 $\geq 1\%$</p> <p>Le differenze tra atezolizumab e pembrolizumab sono legate al test; si ritiene che in veneto sia molto più diffuso il test ventana (che è richiesto per atezolizumab); i due test sono largamente ma non totalmente sovrapponibili: circa un 10-20% di pazienti negativi a un test può risultare positivo all'altro; quindi possiamo stimare che, al massimo, il numero di pazienti con malattia avanzata eleggibili aumenterà del 10-20% rispetto ai dati attuali; bisogna però considerare che le pazienti che faranno/hanno fatto pembrolizumab in neoadiuvante non saranno eleggibili e quindi progressivamente questo numero è destinato a diminuire</p> <p><i>Sentito Clinico referente CRAO</i></p>
<p>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>	<p>Secondo casistica regionale di pazienti operate per ca mammella TN* e che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante, si stima che le pazienti eleggibili siano <200</p> <p><i>Sentito Referente CRAO</i></p>	<p>Sulla base dei dati da Registro AIFA (estrazione settembre 2023), per atezolizumab si rilevano 29 trattamenti avviati anno. Considerando un aumento del 10-20% dei pazienti, si stima che circa 32-35 pazienti/anno candidate ad atezolizumab o pembrolizumab ogni anno. Nel corso degli anni, tale numero diminuirà, per effetto dell'utilizzo in neoadiuvante di pembrolizumab.</p> <p><i>Sentito Referente CRAO</i></p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>		
<p>/</p>		

Allegato 1. Place in therapy



* presenza malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi resecati (non pCR) – vedi Registro AIFA olaparib
 §Fase iniziale ad alto rischio di recidiva: dimensione del tumore > 1 cm, ma ≤ 2 cm di diametro con coinvolgimento linfonodale o dimensione del tumore > 2 cm di diametro indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale - vedi Registro AIFA pembrolizumab
 **se ricevuti in precedenza (qualunque setting) taxano, antraciclina e platino - vedi Registro AIFA
 ***se ricevuti in precedenza taxano e antraciclina - vedi Registro AIFA