

Informativa farmaco: KEYTRUDA – ca gastrico, intestino tenue, vie biliari con alta instabilità microsatelliti (MSI-H) o deficit mismatch repair (dMMR)

Data di redazione: 05/10/2023 (aggiornamento 20/10/2023)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale *	Keytruda
Principio attivo *	Pembrolizumab
Indicazione oggetto di valutazione *	Monoterapia per il trattamento dei seguenti tumori con MSI-H o dMMR negli adulti con carcinoma gastrico, dell'intestino tenue o delle vie biliari, non resecabile o metastatico, con progressione della malattia durante o dopo almeno una precedente terapia
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
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 Visti RCP e Registro AIFA
Meccanismo di azione	Pembrolizumab e nivolumab sono immunoterapie, che potenziano 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. In modelli singenici murini, il blocco dell'attività del PD-1 ha portato ad una diminuzione della crescita del tumore. <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
Farmaco orfano	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) *	No													
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	<p style="text-align: center;">Sì</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 40%;">Macro-indicazioni</th> <th style="width: 30%;">Centri autorizzati*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="vertical-align: top;">Oncologia*</td> <td>- NSCLC - melanoma - carcinoma urotelio - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali</td> <td>Hub; Spoke con Piano di Cura</td> </tr> <tr> <td>- carcinoma colon-retto</td> <td>Hub + Spoke</td> </tr> <tr> <td>Nuove indicazioni rimborsate in valutazione CTRF nei seguenti ambiti: - melanoma adiuvante stadio IIB e IIC; - carcinoma endometrio, - ca esofago - ca mammario TN, PD-L1+ - ca cellule renali - ca colon-retto - ca cervice</td> <td>in via di definizione</td> </tr> <tr> <td>Oncoematologia**</td> <td>Linfoma di Hodgkin</td> <td>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. 139 del 17.10.2023</p>		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: - melanoma adiuvante stadio IIB e IIC; - carcinoma endometrio, - ca esofago - ca mammario TN, PD-L1+ - ca cellule renali - ca colon-retto - ca cervice	in via di definizione	Oncoematologia**	Linfoma di Hodgkin	I livello II livello con Piano di cura
	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: - melanoma adiuvante stadio IIB e IIC; - carcinoma endometrio, - ca esofago - ca mammario TN, PD-L1+ - ca cellule renali - ca colon-retto - ca cervice	in via di definizione												
Oncoematologia**	Linfoma di Hodgkin	I livello II livello con Piano di cura												
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *	No													
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)													
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>Studio KEYNOTE-158. Studio a singolo braccio</p> <table border="1" data-bbox="486 331 1094 719"> <tr> <td>Number of subjects with gastric cancer</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Primary</td> </tr> <tr> <td>ORR % (95% CI)</td> <td>19 (37.3) (24.1, 51.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Secondary</td> </tr> <tr> <td>DOR (number of responders)</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>Median, months (range)</td> <td>NR (6.2 - 63.0 +)</td> </tr> <tr> <td>PFS median, months (95% CI)</td> <td>4.1 (2.1, 24.6)</td> </tr> <tr> <td>PFS rate, % at 24 Months</td> <td>38.5</td> </tr> <tr> <td>OS median, months (95% CI)</td> <td>26.9 (6.6, NR)</td> </tr> <tr> <td>OS rate, % at 24 Months</td> <td>50.0</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="486 745 1094 1133"> <tr> <td>Number of subjects with small intestine cancer</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Primary</td> </tr> <tr> <td>ORR % (95% CI)</td> <td>15 (55.6) (35.3, 74.5)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Secondary</td> </tr> <tr> <td>DOR (number of responders)</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Median, months (range)</td> <td>NR (3.7+ - 57.3+)</td> </tr> <tr> <td>PFS median, months (95% CI)</td> <td>23.4 (4.3, NR)</td> </tr> <tr> <td>PFS rate, % at 24 Months</td> <td>49.8</td> </tr> <tr> <td>OS median, months (95% CI)</td> <td>NR (16.2, NR)</td> </tr> <tr> <td>OS rate, % at 24 Months</td> <td>62.7</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="486 1160 1094 1547"> <tr> <td>Number of subjects with biliary cancer</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Primary</td> </tr> <tr> <td>ORR % (95% CI)</td> <td>9 (40.9) (20.7, 63.6)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Secondary</td> </tr> <tr> <td>DOR (number of responders)</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Median, months (range)</td> <td>30.6 (6.2 - 46.0+)</td> </tr> <tr> <td>PFS median, months (95% CI)</td> <td>4.2 (2.1, 24.9)</td> </tr> <tr> <td>PFS rate, % at 24 Months</td> <td>31.8</td> </tr> <tr> <td>OS median, months (95% CI)</td> <td>19.4 (6.5, 44.8)</td> </tr> <tr> <td>OS rate, % at 24 Months</td> <td>50.0</td> </tr> </table> <p><i>EPAR Keytruda, Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109</i></p>	Number of subjects with gastric cancer	51	Primary		ORR % (95% CI)	19 (37.3) (24.1, 51.9)	Secondary		DOR (number of responders)	19	Median, months (range)	NR (6.2 - 63.0 +)	PFS median, months (95% CI)	4.1 (2.1, 24.6)	PFS rate, % at 24 Months	38.5	OS median, months (95% CI)	26.9 (6.6, NR)	OS rate, % at 24 Months	50.0	Number of subjects with small intestine cancer	27	Primary		ORR % (95% CI)	15 (55.6) (35.3, 74.5)	Secondary		DOR (number of responders)	15	Median, months (range)	NR (3.7+ - 57.3+)	PFS median, months (95% CI)	23.4 (4.3, NR)	PFS rate, % at 24 Months	49.8	OS median, months (95% CI)	NR (16.2, NR)	OS rate, % at 24 Months	62.7	Number of subjects with biliary cancer	22	Primary		ORR % (95% CI)	9 (40.9) (20.7, 63.6)	Secondary		DOR (number of responders)	9	Median, months (range)	30.6 (6.2 - 46.0+)	PFS median, months (95% CI)	4.2 (2.1, 24.9)	PFS rate, % at 24 Months	31.8	OS median, months (95% CI)	19.4 (6.5, 44.8)	OS rate, % at 24 Months	50.0
	Number of subjects with gastric cancer	51																																																											
	Primary																																																												
	ORR % (95% CI)	19 (37.3) (24.1, 51.9)																																																											
Secondary																																																													
DOR (number of responders)	19																																																												
Median, months (range)	NR (6.2 - 63.0 +)																																																												
PFS median, months (95% CI)	4.1 (2.1, 24.6)																																																												
PFS rate, % at 24 Months	38.5																																																												
OS median, months (95% CI)	26.9 (6.6, NR)																																																												
OS rate, % at 24 Months	50.0																																																												
Number of subjects with small intestine cancer	27																																																												
Primary																																																													
ORR % (95% CI)	15 (55.6) (35.3, 74.5)																																																												
Secondary																																																													
DOR (number of responders)	15																																																												
Median, months (range)	NR (3.7+ - 57.3+)																																																												
PFS median, months (95% CI)	23.4 (4.3, NR)																																																												
PFS rate, % at 24 Months	49.8																																																												
OS median, months (95% CI)	NR (16.2, NR)																																																												
OS rate, % at 24 Months	62.7																																																												
Number of subjects with biliary cancer	22																																																												
Primary																																																													
ORR % (95% CI)	9 (40.9) (20.7, 63.6)																																																												
Secondary																																																													
DOR (number of responders)	9																																																												
Median, months (range)	30.6 (6.2 - 46.0+)																																																												
PFS median, months (95% CI)	4.2 (2.1, 24.9)																																																												
PFS rate, % at 24 Months	31.8																																																												
OS median, months (95% CI)	19.4 (6.5, 44.8)																																																												
OS rate, % at 24 Months	50.0																																																												
Principali comparatori	No																																																												
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	<p>Fino ad oggi, l'unica terapia utilizzata era la chemioterapia, con netta minore efficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - per ca vie biliari: FOLFOX - per ca gastrico: taxolo ramucirumab - per ca intestino tenue: FOLFOX o FOLFIRI <p>Pembrolizumab è atteso sostituire tali terapie.</p> <p><i>Sentito Clinico referente CRAO</i></p>																																																												



<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto 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.</p>	<p>ca gastrico: stima tendente a 0, perché in prima linea sarà utilizzato nivolumab, che precluderà l'utilizzo di pembrolizumab in linee successive;</p> <p>ca vie biliari: circa 6.</p> <p>ca intestino tenue: circa 3.</p> <p>sentito Clinico referente CRAO</p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>	
<p>/</p>	