

**Informativa farmaco: KEYTRUDA, LENVIMA – ca endometrio**  
**Data redazione 17/08/2023 (aggiornamento 14/09/2023)**

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori								
Nome commerciale *	Keytruda	Keytruda	Lenvima						
Principio attivo *	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Lenvatinib						
Indicazione oggetto di valutazione	<b>Pembrolizumab monoterapia:</b> trattamento adulti con carcinoma dell'endometrio avanzato con alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o deficit del mismatch repair (dMMR) avanzato o ricorrente, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi setting e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia	<b>Associazione pembrolizumab + lenvatinib (Lenvima):</b> trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente in adulti, con progressione della malattia durante o dopo il trattamento precedente con una terapia contenente platino in qualsiasi contesto e che non siano candidati all'intervento chirurgico o alla radioterapia curativi.  <i>L'indicazione è stata approvata e rimborsata nell'RCP, reciprocamente, di ciascuno dei 2 farmaci in associazione</i>  <i>L'unica specialità a base di lenvatinib autorizzata e rimborsata per questa indicazione è Lenvima</i>							
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione	Nuova indicazione	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	Determina n. 486/2023 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 – altri inibitori protein-chinasi						
Formulazione	concentrato per soluzione per infusione	concentrato per soluzione per infusione	capsula rigida						
Dosaggio	100 mg	100 mg	4 mg, 10 mg						
Posologia	Pembrolizumab monoterapia per ca endometrio con dMMR/MSI-H:  200 mg q3w o 400 mg q6w ev  <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>	Associazione pembrolizumab + lenvatinib (Lenvima) per ca endometrio: <table border="1" data-bbox="842 1326 1433 1429"> <tr> <td>Lenvatinib</td> <td>20 mg/die*</td> <td>per os</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>200 mg q3w o 400 mg q6w</td> <td>ev</td> </tr> </table>  <i>*nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), la dose iniziale raccomandata di lenvatinib è 10 mg/die.</i>  <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>		Lenvatinib	20 mg/die*	per os	Pembrolizumab	200 mg q3w o 400 mg q6w	ev
Lenvatinib	20 mg/die*	per os							
Pembrolizumab	200 mg q3w o 400 mg q6w	ev							
Meccanismo di azione	Immunoterapia (anti-PD1) <i>Visto RCP</i>	Immunoterapia (anti-PD1) <i>Visto RCP</i>	Inibitore tirosin-chinasico selettivo del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR1, 2, 3 e 4) e del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR $\alpha$ , KIT e RET). <i>Visto RCP</i>						
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No	Innovatività condizionata	Innovatività condizionata						
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No	No	No						
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H	H	H						
Classificazione ai fini della fornitura	<b>Pembrolizumab (Keytruda):</b> Prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)  <b>Lenvatinib (Lenvima)</b>								

	A.I.C. n. 044200018 (4 mg): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, oncologo, epatologo, gastroenterologo (RNRL); - A.I.C. n. 044200020 (10 mg): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - endocrinologo, oncologo (RNRL).		
<b>Nota AIFA</b>	No	No	No
<b>PT/PHT</b>	No	No	No
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	100 mg, 1 fl - € 3.798,34	100 mg, 1 fl - € 3.798,34	4 mg, 30 cps - € 1.874,87 10 mg, 30 cps - € 1.874,87
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</b>	<p>Si</p> <p>Registro pembrolizumab monoterapia:</p> <p><b>Criteri di eleggibilità:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>età: ≥18 anni;</li> <li>carcinoma endometriale avanzato o ricorrente (tipo I o tipo II), con dMMR/MSI-H;</li> <li>la determinazione dello stato dMMR/MSI-H del tumore deve essere effettuata utilizzando un test convalidato, quale: IHC = immunistochemica; PCR = reazione a catena della polimerasi; NGS = sequenziamento di nuova generazione;</li> <li>paziente NON candidabile a candidabile al trattamento chirurgico o alla radioterapia curativi;</li> <li>progressione durante o dopo chemioterapia platino;</li> <li>utilizzo in qualunque linea terapia avanzata o ricorrente, ma in prima linea avanzata l'utilizzo è consentito solo se trascorsi ≤12 mesi da terapia (neo)adiuvante;</li> <li>ECOG PS 0-2</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metastasi cerebrali attive e/o meningite carcinomatosa;</li> <li>precedente terapia con anti-PD-1, anti-PD-L1;</li> <li>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);</li> <li>Trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone)</li> </ul> <p><b>Altro:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivalutazioni (RIV) obbligatorie: -RIV1 alla 9 SETT ±1 -RIV2 alla 15 SETT ±1 (6 settimane dopo la RIV1)</li> </ul>	<p>Si</p> <p>Registro pembrolizumab+lenvatinib (Lenvima):</p> <p><b>Criteri di eleggibilità:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>età: ≥18 anni;</li> <li>carcinoma endometriale avanzato o ricorrente (tipo I o tipo II);</li> <li>può essere valutata la presenza di MSI-H e/o dMMR (non obbligatorio), in tal caso la valutazione è stata effettuata tramite metodica IHC o PCR o NGS;</li> <li>progressione durante o dopo chemioterapia a base platino;</li> <li>paziente NON candidabile al trattamento chirurgico o alla radioterapia curativi</li> <li>massimo 2 precedenti linee precedenti di chemioterapia a base platino; se ricevute 2 precedenti linee di chemioterapia, 1 deve essere stata effettuata in setting (neo)adiuvante;</li> <li>ECOG PS: 0-2</li> </ul> <p><b>Criteri di esclusione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metastasi cerebrali stabili con terapia con corticosteroidi interrotti da almeno 4 settimane;</li> <li>precedente terapia con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti PDL2, anti-VEGF;</li> <li>insufficienza renale terminale;</li> <li>pressione sanguigna NON adeguatamente controllata;</li> <li>fistola preesistente di grado 3+;</li> <li>Alterazioni cardiovascolari significative (insufficienza cardiovascolare significativa: storia di insufficienza cardiaca congestizia &gt; classe II secondo NYHA, angina instabile, infarto miocardico o ictus, aritmia cardiaca che richiede un trattamento medico) nei 12 mesi precedenti e/o prolungamento dell'intervallo QTc &gt; 480 ms;</li> <li>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);</li> <li>Trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone);</li> <li>anamnesi per malattia polmonare interstiziale</li> </ul> <p><b>Altro:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rivalutazioni (RIV) obbligatorie: - RIV1 alla 9 SETT ±1 - RIV2 alla 15 SETT ±1 (6 settimane dopo la RIV1)</li> </ul>	

Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	<b>Allegato 1</b>													
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	Dostarlimab (anti-PD-1), indicato per ca endometrio con MSI-H o dMMR Centri Hub + Spoke con Piano di Cura  <i>Elenco Centri allegato al Decreto n. 103 del 24.07.2023</i>													
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	No	No											
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No	No	No											
Radiofarmaco? (verificare il possesso dei requisiti per la detenzione e la somministrazione)	No	No	No											
È necessario l'allestimento in UFA?	Sì	Sì	No											
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?	No	No	No											
Sintesi degli studi registrativi	<b>Allegato 2</b>													
Principali comparatori	<b>Allegato 3</b>													
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	<b>Ca endometrio avanzato in progressione durante o dopo chemioterapia base Pt</b>													
	<p>➤ <b>con dMMI/MSI-H</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Pembrolizumab</th> <th style="text-align: center;">Dostarlimab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>I linea</b></td> <td>rimborsato, solo se trascorsi ≤12 mesi da chemioterapia Pt (neo)adiuvante</td> <td>rimborsato se ricevuta precedente chemioterapia (neo)adiuvante</td> </tr> <tr> <td><b>II-III linea</b></td> <td>rimborsato</td> <td>rimborsato</td> </tr> <tr> <td><b>linee IV+</b></td> <td>rimborsato</td> <td>NON rimborsato</td> </tr> </tbody> </table> <p>– I criteri di rimborsabilità non prevedono l'utilizzo dei 2 farmaci nello stesso paziente in linee diverse. L'uso di uno dei due, esclude la possibilità di utilizzare l'altro in linee successive;</p> <p>– Dal punto di vista clinico, i criteri di scelta per l'uno o l'altro farmaco sono fattori clinici legati alla paziente, profilo di tossicità del farmaco, scheda di somministrazione.</p> <p>– Laddove ci sia sovrapposizione di indicazione, il costo potrebbe essere un elemento da considerare nella scelta del farmaco da utilizzare.</p> <p>➤ <b>senza dMMI/MSI-H</b></p> <p>– <b>Pembrolizumab+lenvatinib</b> (innovatività condizionata), secondo Registro AIFA è rimborsato in setting avanzato dopo progressione durante o dopo chemioterapia a base Pt ricevuta in qualunque setting;</p> <p>– Questo nuovo trattamento si sostituirà a semplice chemioterapia o best supportive care</p>				Pembrolizumab	Dostarlimab	<b>I linea</b>	rimborsato, solo se trascorsi ≤12 mesi da chemioterapia Pt (neo)adiuvante	rimborsato se ricevuta precedente chemioterapia (neo)adiuvante	<b>II-III linea</b>	rimborsato	rimborsato	<b>linee IV+</b>	rimborsato
	Pembrolizumab	Dostarlimab												
<b>I linea</b>	rimborsato, solo se trascorsi ≤12 mesi da chemioterapia Pt (neo)adiuvante	rimborsato se ricevuta precedente chemioterapia (neo)adiuvante												
<b>II-III linea</b>	rimborsato	rimborsato												
<b>linee IV+</b>	rimborsato	NON rimborsato												

<i>Sentito Clinico referente CRAO</i>				
<b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b> <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>		<b>N</b>	<b>Fonte</b>	<b>Note</b>
	Casi incidenti/anno ca endometrio in Veneto	711	Registro Tumori Veneto	
	Istologia endometriode (80%)	569	stima Clinico	
	Stadio II-III-IV alla diagnosi sottoposti a chemio Pt in setting (neo)adiuvante o I linea avanzata (30%)	171	stima Clinico	
	Recidiva progressione (70%)	120	stima Clinico	
	Pazienti candidabili ad immunoterapia (80%)	96		
	<p><b>con MSI/dMMR (20-30%)</b></p> <p><b>senza MSI/dMMR (70-80%)</b></p>	<p><b>24</b></p> <p><b>72</b></p>	<p>stima Clinico</p> <p>stima Clinico</p>	<p>potenzialmente candidabili pembrolizumab monoterapia dostarlimab a o</p> <p>potenzialmente candidabili pembrolizumab+lenvatinib (Lenvima) a</p>
<i>Sentito Clinico referente CRAO</i>				
<b>Indicazioni della CTRF</b>				
Laddove ci sia sovrapposizione di indicazione, il costo dovrebbe essere un elemento da considerare nella scelta del farmaco da utilizzare.				

**Allegato 1. Altre indicazioni dei 2 principi attivi in valutazione**

**PEMBROLIZUMAB**

	<b>Macro-indicazioni</b>	<b>Centri autorizzati*</b>
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 PD-L1+; - carcinoma esofago, - melanoma stadio IIB, IIC adiuvante - 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

**Lenvatinib (Lenvima)**

		<b>Centri autorizzati*</b>
Oncologia*	- carcinoma tiroide	Centri formalmente non individuati
	- epatocarcinoma	Hub + Spoke con piano di cura

\*Elenco Centri, Allegato al Decreto n. 103 del 24.07.2023

\*\*Elenco Centri, Allegato al Decreto n. 93 del 28.06.2023

## Allegato 2. Analisi evidenze

### ➤ Studio su pembrolizumab monoterapia con d-MMR/MSI-H

**KEYNOTE-158:** studio di fase 2 in aperto, a braccio singolo, multicentrico, multicooorte, su pzienti con diversi tipi di tumore con d-MMR/MSI-H (escluso carcinoma colon-retto)

Descriptive statistics and estimate variability	Number of subjects with <b>endometrial cancer</b>	83
	<b>Primary</b>	
	<b>ORR %</b> (95% CI)	42 (50.6) (39.4, 61.8)
	<b>Secondary</b>	
	<b>DOR</b> (number of responders)	42
	Median, months (range)	NR (2.9 - 60.4+)
	<b>PFS</b> median, months (95% CI)	13.1 (4.9, 25.7)
	PFS rate, % at 24 Months	39
	<b>OS</b> median, months (95% CI)	NR (48.0, NR)
	OS rate, % at 24 Months	67.2

EPAR pembrolizumab: Procedure No. EMEA/H/C/003820/III/0109

### ➤ Studio su pembrolizumab + lenvatinib

**Studio KEYNOTE-775.** Dimostrata superiorità di pembrolizumab+lenvatinib vs chemioterapia a scelta dello sperimentatore (docetaxel o paclitaxel), in termini di PFS e OS (endpoint co-primari)

RCT condotto in pazienti con ca endometrio avanzato, già trattato con almeno una chemioterapia a base Platino.

Sono stati randomizzati 827 pazienti, di cui:

-697 con pMMR (mismatch repair-proficient)

-130 con dMMR (mismatch repair-deficient)

Endpoint co-primari: OS e PFS in pazienti pMMR e nella popolazione totale

		Pembro+Lenva	Chemio	
popolazione pMMR	<b>PFS mediana, mesi</b>	6,7	3,8	HR 0,60 95% CI, 0,50-0,72
	<b>OS mediana, mesi</b>	18,0	12,2	HR 0,70 95% CI (0,58-0,83)
popolazione totale	<b>PFS mediana, mesi</b>	7,3	3,8	HR 0,56 95% CI, 0,48-0,66
	<b>OS mediana, mesi</b>	18,7	11,9	HR 0,65 95% CI, 0,55-0,77

Principali eventi avversi (>50%): ipertensione, ipotiroidismo, diarrea, nausea.

Ipertensione è l'evento avverso più frequente di grado 3+

*N Engl J Med* 2022;386:437-48

*J Clin Oncol* 2023; 41:2904-2910