

Scheda istruttoria farmaco: KEYTRUDA – ca cervice
 Data di redazione: 17/08/2023 (aggiornamento 14/09/2023)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale	Keytruda
Principio attivo	Pembrolizumab
Indicazione oggetto di valutazione	in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS maggiore o uguale a 1
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)	Innovatività piena
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	Sì
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

<p>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</p>	<p>Sì,</p> <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • carcinoma della cervice uterina persistente, ricorrente o metastatico; • paziente NON suscettibile di intervento o trattamento curativo; • PD-L1 con CPS $\geq 1\%$; • utilizzo in prima linea avanzata, in paziente che NON ha ricevuto una precedente chemioterapia sistemica per il trattamento del carcinoma della cervice uterina; • utilizzo in associazione a paclitaxel+cisplatino oppure a paclitaxel+carboplatino; • ECOG PS 0-2 <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metastasi cerebrali attive o meningite carcinomatosa; • precedente terapia con anti-PD-1, anti-PD-L1, anti PDL2 o un agente diretto contro altro recettore stimolatore o o-inibitore delle cellule T; • 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 corticosteroide equivalente a ≤ 10 mg/die di prednisone); • anamnesi positiva per Malattia Polmonare Interstiziale <p>Altro: Rivalutazioni obbligatorie: - RIV1 alla 9 SETT ± 1 - RIV2 alla 15 SETT ± 1 (6 settimane dopo la RIV1)</p>													
<p>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</p>	<p>Sì</p> <table border="1" data-bbox="483 1070 1434 1675"> <thead> <tr> <th></th> <th>Macro-indicazioni</th> <th>Centri autorizzati*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">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 gastrico</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. 103 del 24.07.2023 **Elenco Centri, Allegato al Decreto n. 93 del 28.06.2023</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 gastrico	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 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>No</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>													

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																																																																																																										
<p>Sintesi degli studi registrativi</p>	<p>Studio KEYNOTE-826. Dimostrata superiorità di pembrolizumab+chemio vs placebo+chemio, in termini di PFS e OS (endpoint co-primari).</p> <p>Pazienti randomizzati: 976 pazienti con carcinoma a cellule squamose persistente, ricorrente o metastatico, carcinoma adenosquamoso o adenocarcinoma della cervice che non è stato trattato con chemioterapia sistemica e non è suscettibile di trattamento curativo. Arruolamento tutti stadi PD-L1.</p> <p>Endpoint primario: OS e PFS in pazienti PD-L1-positivi e popolazione totale.</p> <p>Principali risultati nella popolazione oggetto di indicazione rimborsata (CPS_≥1%; n=548)</p> <table border="1" data-bbox="485 981 1391 1205"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembrolizumab</th> <th>Placebo</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS mediana, mesi</td> <td>10,4</td> <td>8,2</td> <td>HR 0,62, p<0.001</td> </tr> <tr> <td>OS mediana, mesi</td> <td>NR OS a 24 mesi: 53,0%</td> <td>NR OS a 24 mesi: 41.7%</td> <td>HR 0,64 p<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicurezza:</p> <table border="1" data-bbox="485 1263 1257 1805"> <caption>Table 2. Adverse Events of Any Cause with an Incidence of 20% or More in Either Group (As-Treated Population).*</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">Pembrolizumab Group (N=307)[†]</th> <th colspan="2">Placebo Group (N=309)[†]</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3–5</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3–5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="text-align:center"><i>number of patients (percent)</i></td> </tr> <tr> <td>Any event</td> <td>305 (99.3)</td> <td>251 (81.8)[‡]</td> <td>307 (99.4)</td> <td>232 (75.1)[§]</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>188 (61.2)</td> <td>93 (30.3)</td> <td>165 (53.4)</td> <td>83 (26.9)</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>173 (56.4)</td> <td>0</td> <td>179 (57.9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>122 (39.7)</td> <td>6 (2.0)</td> <td>135 (43.7)</td> <td>5 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>109 (35.5)</td> <td>6 (2.0)</td> <td>92 (29.8)</td> <td>8 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>88 (28.7)</td> <td>11 (3.6)</td> <td>84 (27.2)</td> <td>14 (4.5)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>87 (28.3)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>102 (33.0)</td> <td>3 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>82 (26.7)</td> <td>2 (0.7)</td> <td>80 (25.9)</td> <td>4 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral neuropathy</td> <td>81 (26.4)</td> <td>8 (2.6)</td> <td>79 (25.6)</td> <td>9 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>81 (26.4)</td> <td>8 (2.6)</td> <td>84 (27.2)</td> <td>6 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>74 (24.1)</td> <td>29 (9.4)</td> <td>71 (23.0)</td> <td>33 (10.7)</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>73 (23.8)</td> <td>27 (8.8)</td> <td>80 (25.9)</td> <td>25 (8.1)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>72 (23.5)</td> <td>38 (12.4)</td> <td>60 (19.4)</td> <td>30 (9.7)</td> </tr> <tr> <td>Peripheral sensory neuropathy</td> <td>71 (23.1)</td> <td>3 (1.0)</td> <td>79 (25.6)</td> <td>6 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>63 (20.5)</td> <td>11 (3.6)</td> <td>66 (21.4)</td> <td>5 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>61 (19.9)</td> <td>23 (7.5)</td> <td>62 (20.1)</td> <td>14 (4.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>N Engl J Med 2021;385:1856-67</i></p>		Pembrolizumab	Placebo		PFS mediana, mesi	10,4	8,2	HR 0,62, p<0.001	OS mediana, mesi	NR OS a 24 mesi: 53,0%	NR OS a 24 mesi: 41.7%	HR 0,64 p<0.001	Event	Pembrolizumab Group (N=307) [†]		Placebo Group (N=309) [†]		Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5		<i>number of patients (percent)</i>				Any event	305 (99.3)	251 (81.8) [‡]	307 (99.4)	232 (75.1) [§]	Anemia	188 (61.2)	93 (30.3)	165 (53.4)	83 (26.9)	Alopecia	173 (56.4)	0	179 (57.9)	0	Nausea	122 (39.7)	6 (2.0)	135 (43.7)	5 (1.6)	Diarrhea	109 (35.5)	6 (2.0)	92 (29.8)	8 (2.6)	Fatigue	88 (28.7)	11 (3.6)	84 (27.2)	14 (4.5)	Constipation	87 (28.3)	1 (0.3)	102 (33.0)	3 (1.0)	Arthralgia	82 (26.7)	2 (0.7)	80 (25.9)	4 (1.3)	Peripheral neuropathy	81 (26.4)	8 (2.6)	79 (25.6)	9 (2.9)	Vomiting	81 (26.4)	8 (2.6)	84 (27.2)	6 (1.9)	Hypertension	74 (24.1)	29 (9.4)	71 (23.0)	33 (10.7)	Urinary tract infection	73 (23.8)	27 (8.8)	80 (25.9)	25 (8.1)	Neutropenia	72 (23.5)	38 (12.4)	60 (19.4)	30 (9.7)	Peripheral sensory neuropathy	71 (23.1)	3 (1.0)	79 (25.6)	6 (1.9)	Asthenia	63 (20.5)	11 (3.6)	66 (21.4)	5 (1.6)	Thrombocytopenia	61 (19.9)	23 (7.5)	62 (20.1)	14 (4.5)
	Pembrolizumab	Placebo																																																																																																									
PFS mediana, mesi	10,4	8,2	HR 0,62, p<0.001																																																																																																								
OS mediana, mesi	NR OS a 24 mesi: 53,0%	NR OS a 24 mesi: 41.7%	HR 0,64 p<0.001																																																																																																								
Event	Pembrolizumab Group (N=307) [†]		Placebo Group (N=309) [†]																																																																																																								
	Any Grade	Grade 3–5	Any Grade	Grade 3–5																																																																																																							
	<i>number of patients (percent)</i>																																																																																																										
Any event	305 (99.3)	251 (81.8) [‡]	307 (99.4)	232 (75.1) [§]																																																																																																							
Anemia	188 (61.2)	93 (30.3)	165 (53.4)	83 (26.9)																																																																																																							
Alopecia	173 (56.4)	0	179 (57.9)	0																																																																																																							
Nausea	122 (39.7)	6 (2.0)	135 (43.7)	5 (1.6)																																																																																																							
Diarrhea	109 (35.5)	6 (2.0)	92 (29.8)	8 (2.6)																																																																																																							
Fatigue	88 (28.7)	11 (3.6)	84 (27.2)	14 (4.5)																																																																																																							
Constipation	87 (28.3)	1 (0.3)	102 (33.0)	3 (1.0)																																																																																																							
Arthralgia	82 (26.7)	2 (0.7)	80 (25.9)	4 (1.3)																																																																																																							
Peripheral neuropathy	81 (26.4)	8 (2.6)	79 (25.6)	9 (2.9)																																																																																																							
Vomiting	81 (26.4)	8 (2.6)	84 (27.2)	6 (1.9)																																																																																																							
Hypertension	74 (24.1)	29 (9.4)	71 (23.0)	33 (10.7)																																																																																																							
Urinary tract infection	73 (23.8)	27 (8.8)	80 (25.9)	25 (8.1)																																																																																																							
Neutropenia	72 (23.5)	38 (12.4)	60 (19.4)	30 (9.7)																																																																																																							
Peripheral sensory neuropathy	71 (23.1)	3 (1.0)	79 (25.6)	6 (1.9)																																																																																																							
Asthenia	63 (20.5)	11 (3.6)	66 (21.4)	5 (1.6)																																																																																																							
Thrombocytopenia	61 (19.9)	23 (7.5)	62 (20.1)	14 (4.5)																																																																																																							
Principali comparatori	/																																																																																																										
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	Ad oggi, la terapia standard per l'indicazione in valutazione era la chemioterapia associata, salvo controindicazioni, a bevacizumab. Di fatto, dunque, questa nuova indicazione di pembrolizumab pone tale farmaco come terapia add-on alla terapia standard.																																																																																																										



		<i>Sentito Clinico referente CRAO</i>		
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>	da Registro Tumori Veneto rilievo per ca cervice:			
		N	Fonte	Note
	A. Casi incidenti/anno ca endometrio in Veneto	150	Registro Tumori Veneto	
	B. Casi avanzati alla diagnosi (15%)	23	stima Clinico	
	C. Casi non avanzati alla diagnosi	127		
	D. Casi non avanzati alla diagnosi che svilupperanno malattia ricorrente / persistente / metastatica (50% - ipotesi media sulla base dei dati AIOM)	64	dal 10% per lo stadio IB al 42 e 74% rispettivamente per lo stadio III e IVA (linee guida AIOM)	
	E. Casi avanzati totali (B+D)	87		
	F. PD-L1 con CPS>1% (80%)	43	stima Clinico	Popolazione potenzialmente eleggibile
		<i>sentito Clinico referente CRAO</i>		
Indicazioni della CTRF				
/				