

Scheda istruttoria farmaco: KEYTRUDA, OPDIVO – ca esofago
 Data redazione: 17/08/2023 (aggiornamento 14/09/2023)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori	
Nome commerciale	Keytruda	Opdivo
Principio attivo	Pembrolizumab	Nivolumab
Indicazione oggetto di valutazione	In associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER-2 negativo negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10	In associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, e' indicato nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago, avanzato non resecabile, ricorrente o metastatico, con espressione tumorale del PDL1 $\geq 1\%$
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione	Nuova indicazione
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 476/2023 GU n.166 del 18-07-2023	Determina n. 551/2023 GU n.186 del 10-08-2023
Ditta produttrice	MSD	BMS
ATC e descrizione	L01FF02 agenti antineoplastici – inibitori PD-1/PDL-1	L01FF01 agenti antineoplastici – inibitori PD-1/PDL-1
Formulazione	concentrato per soluzione per infusione	concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	100 mg	40, 100, 120, 240 mg
Posologia	200 mg q3w oppure 400 mg q6w, ev Sono state osservate risposte atipiche (cioè un aumento transitorio iniziale delle dimensioni del tumore o la comparsa di nuove piccole lesioni nei primi mesi, cui fa seguito una riduzione della massa tumorale). Nei pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia si raccomanda la prosecuzione del trattamento fino alla conferma della progressione. <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>	240 mg q2w oppure 480 mg q4w, ev Il trattamento con nivolumab è raccomandato fino a progressione di malattia, tossicità inaccettabile, o fino a 24 mesi in pazienti senza progressione di malattia <i>Visti RCP e Registro AIFA</i>
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 condizionata	Innovatività condizionata
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No	No

Classificazione ai fini della rimborsabilità	H	H
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Nota AIFA	No	No
PT/PHT	No	No
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	100 mg, 1 fl - € 3.798,34	40 mg, 1 fl - € 596,13; 100 mg, 1fl. - € 1.489,20; 120 mg, 1fl - € 1.787,27; 240 mg, 1fl - € 3.574,53
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	<p>Sì,</p> <p>Criteri di eleggibilità;</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • diagnosi: <ul style="list-style-type: none"> -carcinoma esofago squamoso; -oppure adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, se regione sede tumore primario Siewert I ed HER2-negativo; • PD-L1 CPS≥ 10; • paziente non candidabile a resezione radicale o potenzialmente curabile con radioterapia; • utilizzo in prima linea per malattia avanzata, in associazione con chemioterapia a base di platino e fluoropirimidine; • ECOG PS 0-2 <p>Criteri di esclusione;</p> <ul style="list-style-type: none"> • metastasi cerebrali attive e/o meningite carcinomatosa; • il paziente ha effettuato una precedente terapia adiuvante con anti-PD1 e ha sviluppato progressione/recidiva/tossicità inaccettabile durante tale terapia; • 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>Sì,</p> <p>Criteri di eleggibilità;</p> <ul style="list-style-type: none"> • età: ≥ 18 anni; • diagnosi: carcinoma esofago squamoso/adenosquamoso; • PD-L1$\geq 1\%$ • paziente non candidabile a intervento chirurgico e/o chemioradioterapia; • utilizzo in prima linea per malattia avanzata, in associazione a fluorouracile e cisplatino; • ECOG PS 0-2; <p>Criteri di esclusione;</p> <ul style="list-style-type: none"> • metastasi cerebrali sintomatiche • < 24 settimane da precedente terapia con intento curativo; • precedente terapia adiuvante con anti-PD1 con sviluppo progressione/recidiva/tossicità inaccettabile durante tale terapia; • alto rischio di sanguinamento a causa dell'invasione del tumore in organi adiacenti alla lesione esofagea

	<p>Altro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richiesta farmaco: ogni 3 settimane o ogni 6 settimane (vedi posologia) • Rivalutazione obbligatoria (RIV) <ul style="list-style-type: none"> - RIV1 alla 9 SETT ±1 - RIV2 alla 15 SETT ±1 (6 settimane dopo la RIV1) 	<p>Altro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richiesta farmaco: ogni 2 settimane o ogni 4 settimane (vedi posologia) • Rivalutazioni obbligatorie (RIV): <ul style="list-style-type: none"> - RIV1 alla 9 SETT ±1 - RIV2 alla 15 SETT ±1 (6 settimane dopo la RIV1)
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Sì (Allegato 1)	
<p>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati)</p> <p>Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione *</p>	<p>Nivolumab*</p> <p>-per adenocarcinoma HER2-negativo di stomaco, giunzione gastro-esofagea, esofago (prima linea)</p> <p>-per carcinoma gastrico squamoso (linee successiva alla prima)</p> <p>*Centri: Hub+Spoke</p> <p><i>Elenco Centri allegato al DDR n. 103 del 24.07.2023</i></p>	
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>Dimostrata superiorità di pembrolizumab vs placebo (ciascuno + cisplatino + fluorouracile), in termini di OS e PFS (endpoint co-primari).</p> <p>KEYNOTE-590 - RCT fase 3 su pembrolizumab vs placebo (ciascuno + cisplatino + fluorouracile) come trattamento prima linea avanzata in pazienti adulti per adenocarcinoma metastatico non resecabile localmente avanzato o carcinoma a cellule squamose dell'esofago o adenocarcinoma Siewert* di tipo 1 avanzato/metastatico della giunzione gastroesofagea.</p> <p>I pazienti sono stati arruolati a prescindere dallo stato PD-L1.</p> <p><u>Endpoint primario:</u> OS e PFS nelle diverse categorie di tumore, sia a prescindere da stato PD-L1, sia in pazienti con PD-L1 CPS\geq10.</p> <p>N. pazienti randomizzati (1:1): 749.</p>	<p>Dimostrata superiorità di nivolumab+cisplatino+fluorouracile vs cisplatino+fluorouracile, in termini di OS e PFS (endpoint co-primari).</p> <p>CHECKMATE 648 – RCT fase 3 in aperto su nivolumab + cisplatino + fluorouracile vs solo cisplatino + fluorouracile come trattamento di prima linea avanzata in pazienti adulti per carcinoma a cellule squamose dell'esofago ricorrente, avanzato non resecabile o metastatico.</p> <p>I pazienti sono stati arruolati a prescindere dallo stato PD-L1, ma dovevano avere livelli di PD-L1 determinabili. I livelli di PD-L1 erano determinati centralmente.</p> <p><u>Endpoint primario:</u> OS e PFS in pazienti con PD-L1\geq1%.</p> <p>N. pazienti randomizzati (1:1:1): 970.</p>

	<p>Bracci studio: - pembrolizumab + cisplatino + fluorouracile - placebo + cisplatino + fluorouracile</p> <p>Risultati (analisi ad interim – primaria Follow-up mediano 22 mesi) nei pazienti con PD-L1 CPS\geq10:</p> <table border="1" data-bbox="528 517 959 725"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pembro +chemio§</th> <th>Placebo +chemio§</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS mediana mesi</td> <td>13,5</td> <td>9,4</td> <td>HR 0,62 p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>PFS mediana mesi</td> <td>7,5</td> <td>5,5</td> <td>HR 0,51 p<0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eventi avversi di tutti i gradi a maggior frequenza (\geq30% con nivo+chemio): nausea, anemia, diminuzione appetito, fatigue, costipazione, riduzione neutrofilii, diarrea, vomito. Eventi avversi grado 3-5: 85,9% vs 83,2%, anemia il più frequente. Interruzioni trattamento per eventi avversi (pembro+chemio vs placebo+chemio): 24,3% vs 20,0%.</p> <p><i>Lancet 2021; 398(10302):759-771 (solo abstract disponibile)</i></p> <p>EPAR Keytruda Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0097</p>		Pembro +chemio§	Placebo +chemio§		OS mediana mesi	13,5	9,4	HR 0,62 p<0,0001	PFS mediana mesi	7,5	5,5	HR 0,51 p<0,0001	<p>Bracci studio: - nivolumab+ipilimumab - nivolumab + cisplatino + fluorouracile - cisplatino + fluorouracile</p> <p>Risultati (analisi ad interim – primaria) nei pazienti con PD-L1\geq1%:</p> <table border="1" data-bbox="979 517 1410 725"> <thead> <tr> <th></th> <th>Nivo +chemio§</th> <th>chemio§</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS mediana mesi</td> <td>15,4</td> <td>9,1</td> <td>HR 0,54 p<0,001</td> </tr> <tr> <td>PFS mediana mesi</td> <td>6,9</td> <td>4,4</td> <td>HR 0,65 p=0,002</td> </tr> </tbody> </table> <p>Eventi avversi di tutti i gradi a maggior frequenza (\geq30% con nivo+chemio): nausea, diminuzione appetito, stomatite, anemia. Eventi avversi grado 3-4 (nivo+ chemio vs chemio): 47% vs 36%, anemia il più frequente. Interruzioni per eventi avversi: 9% vs 5%.</p> <p>N Engl J Med 2022;386:449-62</p>		Nivo +chemio§	chemio§		OS mediana mesi	15,4	9,1	HR 0,54 p<0,001	PFS mediana mesi	6,9	4,4	HR 0,65 p=0,002
	Pembro +chemio§	Placebo +chemio§																								
OS mediana mesi	13,5	9,4	HR 0,62 p<0,0001																							
PFS mediana mesi	7,5	5,5	HR 0,51 p<0,0001																							
	Nivo +chemio§	chemio§																								
OS mediana mesi	15,4	9,1	HR 0,54 p<0,001																							
PFS mediana mesi	6,9	4,4	HR 0,65 p=0,002																							
Principali comparatori	Vedi Allegato 2																									
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	Vedi Allegato 2																									
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>Considerando quanto emerso in Allegato 2, si stima che i pazienti candidabili/anno a pembrolizumab e nivolumab per le 2 indicazioni oggetto di questa istruttoria sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nivolumab (ca squamoso esofago): 50 pazienti - pembrolizumab (adenocarcinoma HER2-negativo esofago e giunzione): 15 pazienti <p>L'indicazione di nivolumab per adenocarcinoma HER2-negativo (stomaco, giunzione gastro-esofagea ed esofago) è già rimborsata da fine 2022, pertanto sta andando a regime.</p>																									
Indicazioni della CTRF																										
/																										

Allegato 1. Altre indicazioni di pembrolizumab e nivolumab e relativi Centri autorizzati

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 PD-L1+; - carcinoma endometrio, - 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

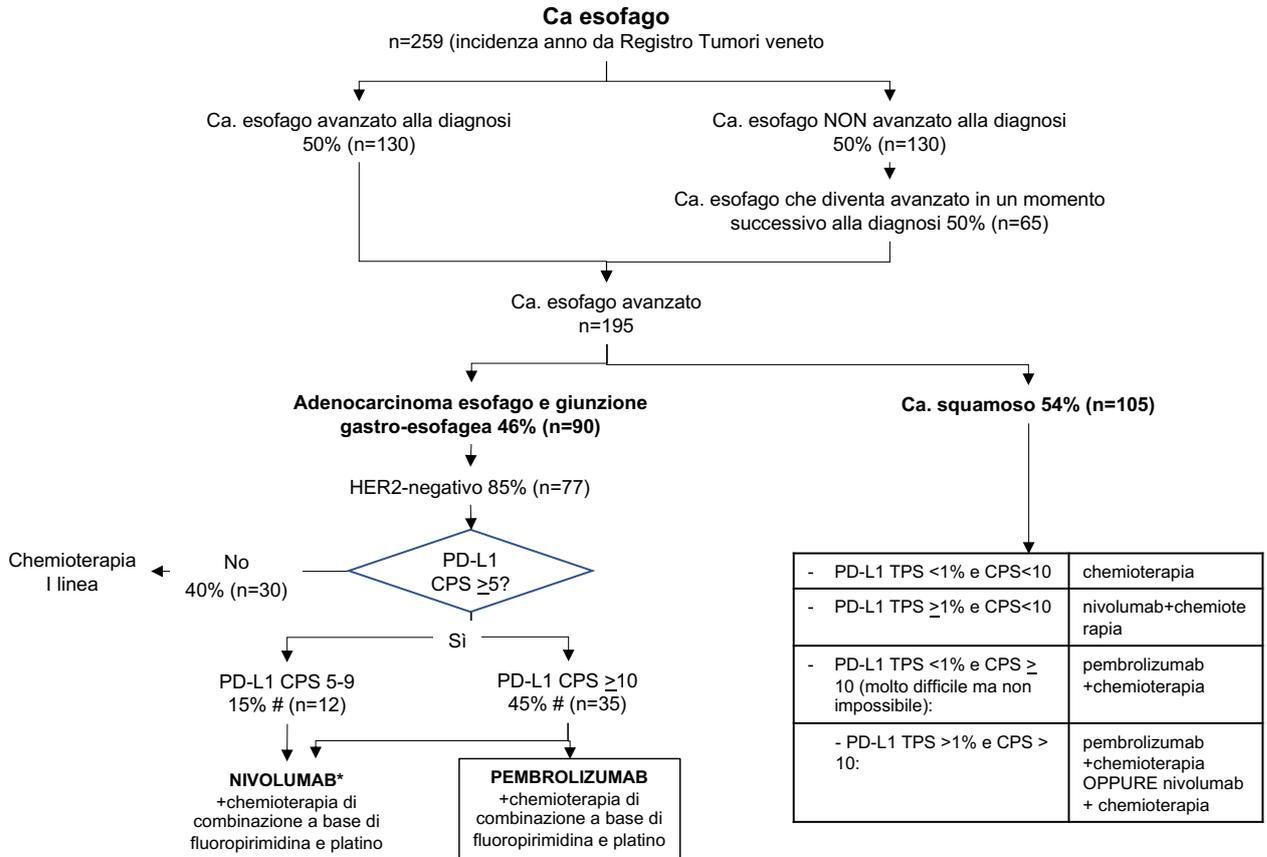
NIVOLUMAB

		Centri autorizzati*
Oncologia*	- melanoma - NSCLC - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali - mesotelioma - adenocarcinoma esofago	Hub Spoke con Piano di cura
Oncoematologia**	Linfoma di Hodgkin	I livello II livello 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. Place in therapy e cascata epidemiologica (visto Registro AIFA e sentito Clinico referente materia)



% approssimate da studio CM649 che include anche adenocarcinoma gastrico, non nota specifica distribuzione in adenocarcinoma esofageo/giunzione
 *Non rimborsato se se trascorsi <6 mesi da terapia adiuvante (Registro AIFA), poiché in questo caso è considerata una seconda linea

Adenocarcinoma: considerazioni aggiuntive nivolumab già rimborsato

	Pembrolizumab	Nivolumab
Regime chemioterapico associato prevalente	CIS-FU* o CAPOX**	FOLFOX***

cisplatino+fluorouracile; **capecitabina+oxaliplatino; ***acido folinico, fluorouracile e oxaliplatino

Nivolumab ha maggiore spazio di utilizzo, in quanto prescrivibile a partire da un più basso livello di PD-L1. Laddove ci siano sovrapposizioni di indicazioni tra nivolumab e pembrolizumab, il principale criterio di scelta dell'uno o dell'altro farmaco è la chemioterapia di associazione. FOLFOX è più maneggevole e meglio tollerato ed è la scelta prevalente. FOLFOX è utilizzata in associazione a nivolumab.

Ca esofago squamoso: considerazioni aggiuntive Nuova indicazione sia per pembrolizumab che per nivolumab

L'utilizzo di nivolumab + FOLFOX è atteso nella maggior parte dei casi per i seguenti motivi:

- regime chemioterapico meglio tollerato;
- è già utilizzato nel ca gastrico;
- cut off PD-L1 più basso.

Nel caso di pembrolizumab, l'utilizzo di FOLFOX in associazione è praticato solo qualora pembrolizumab sia utilizzabile al regime posologico q6w, che permette un migliore allineamento al regime di FOLFOX.

Nei casi in cui siano prescrivibili entrambi i farmaci (TPS>1 e CPS >10), il criterio del costo potrebbe eventualmente essere utilizzato solo qualora possibile considerare la scelta tra i 2 farmaci, ciascuno associato a FOLFOX, ovvero la chemioterapia meglio tollerata.

Sentito Clinico referente CRAO