

Informativa farmaco: KEYTRUDA – ca colon retto (CRC) alta instabilità microsattelliti (MSI-H) o deficit mismatch repair (dMMR)

Data di redazione: 05/10/2023

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione Centri prescrittori
Nome commerciale *	Keytruda
Principio attivo *	Pembrolizumab
Indicazione oggetto di valutazione *	Monoterapia negli adulti con CRC con MSI-H o dMMR nel setting non resecabile o metastatico dopo precedente terapia di associazione a base di fluoropirimidina
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. Visti RCP
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

<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 metastatico del Colon-Retto; • classificazione metastatica M1; • MSI-H / dMMR (determinazione con IHC; PCR, NGS); • utilizzo in I linea metastatica se recidiva durante - o entro 6 mesi dal termine - della terapia adiuvante a base di oxaliplatino/irinotecano e fluoropirimidina; • utilizzo in linee metastatiche 2+ se progressione durante, dopo o è risultato intollerante a precedente linea di terapia per la malattia metastatica a base di oxaliplatino/irinotecano e fluoropirimidina; • ECOG PS 0-1 <p>Criteri di eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • precedente trattamento con farmaci anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4; • malattia autoimmune sospetta o attiva (ad esclusione di vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a tiroidite autoimmune che richiedono terapia ormonale sostitutiva); • Trattamento con immunosoppressore sistemico ad eccezione di: a) Corticosteroidi - prednisone o equivalenti ≤ 10mg/die; b) Steroidi inalatori o terapia adrenergica sostitutiva-prednisone o equivalente >10mg/die in assenza di malattia autoimmune attiva? <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 1099 1434 1700"> <thead> <tr> <th>Macro-indicazioni</th> <th>Centri autorizzati*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <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>Oncologia* 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 gastrico - ca cervice</td> <td>in via di definizione</td> </tr> <tr> <td>Oncoematologia** 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*	- NSCLC - melanoma - carcinoma urotelio - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali	Hub; Spoke con Piano di Cura	- carcinoma colon-retto	Hub + Spoke	Oncologia* 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 gastrico - ca cervice	in via di definizione	Oncoematologia** Linfoma di Hodgkin	I livello II livello con Piano di cura
Macro-indicazioni	Centri autorizzati*										
- NSCLC - melanoma - carcinoma urotelio - carcinoma testa collo - carcinoma a cellule renali	Hub; Spoke con Piano di Cura										
- carcinoma colon-retto	Hub + Spoke										
Oncologia* 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 gastrico - ca cervice	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</p>	<p>La Rete per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.3.2017)</p>										

specializzati deliberati dalla regione Veneto?																									
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-164. Studio a singolo braccio</p> <p>N=124 Endpoint primario: risposta complessiva (ORR) da revisore indipendente</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Primary</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR %</td> <td>42 (33.9)</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(25.6, 42.9)</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Secondary</th> </tr> <tr> <td>DOR (number of responders)</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Median, months (range)</td> <td>Not reached (4.4 - 58.5+)</td> </tr> <tr> <td>PFS median, months</td> <td>4.0</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(2.1, 7.4)</td> </tr> <tr> <td>PFS rate, % at 12 Months</td> <td>37.5</td> </tr> <tr> <td>PFS rate, % at 24 Months</td> <td>33.8</td> </tr> <tr> <td>OS median, months</td> <td>36.1</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(24.0, NR)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EPAR Keytruda,</p>	Primary		ORR %	42 (33.9)	(95% CI)	(25.6, 42.9)	Secondary		DOR (number of responders)	42	Median, months (range)	Not reached (4.4 - 58.5+)	PFS median, months	4.0	(95% CI)	(2.1, 7.4)	PFS rate, % at 12 Months	37.5	PFS rate, % at 24 Months	33.8	OS median, months	36.1	(95% CI)	(24.0, NR)
Primary																									
ORR %	42 (33.9)																								
(95% CI)	(25.6, 42.9)																								
Secondary																									
DOR (number of responders)	42																								
Median, months (range)	Not reached (4.4 - 58.5+)																								
PFS median, months	4.0																								
(95% CI)	(2.1, 7.4)																								
PFS rate, % at 12 Months	37.5																								
PFS rate, % at 24 Months	33.8																								
OS median, months	36.1																								
(95% CI)	(24.0, NR)																								
Principali comparatori	Nivolumab+Ipilimumab																								
Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	La nuova terapia affianca nivolumab+ipilimumab, ma quest'ultima è ritenuta più efficace. Sentito Clinico referente CRAO																								
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.	All'epoca della valutazione di nivolumab+ipilimumab, erano stati stimati 5-10/pazienti potenzialmente eleggibili anno per l'indicazione oggetto di valutazione. Nel I semestre 2023, secondo dati da Registro AIFA (estrazione agosto 2023), era stato arruolato un unico paziente. Considerando che nivolumab+ipilimumab è ritenuto più efficace, ci si attende un arruolamento di 0 pazienti a pembrolizumab. sentito Clinico referente CRAO																								
Riservato Segreteria CTRF																									
/																									