

**Pembrolizumab (KEYTRUDA™)**

Ditta	Ditta: MSD
Forma farmaceutica	Soluzione per infusione
Composizione qualitativa e quantitativa	<p>Pembrolizumab</p> <p>1 flacone 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione</p> <p>Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione stabilizzante di sequenza nella regione Fc) anti PD-1 (programmed cell death-1) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese con la tecnologia del DNA ricombinante.</p>
Indicazioni terapeutiche come da scheda tecnica	<p>KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti (indicazione rimborsata).</p> <p>KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS)≥50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK (indicazione rimborsata).</p> <p>KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS ≥ 1 % e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA (indicazione rimborsata).</p> <p>KEYTRUDA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV) o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV (indicazione non rimborsata).</p> <p>KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino (indicazione non rimborsata).</p> <p>KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino.</p> <p>Relativamente a quest'ultima indicazione, il CHMP di EMA nella seduta del 1 Giugno 2018 ha limitato l'impiego di pembrolizumab in prima linea ai soli pazienti il</p>



	<p>cui tumore esprime PD-L1 con TPS\geq10%. Questa modifica dell'indicazione è conseguente alla pubblicazione di uno studio clinico che ha dimostrato che nei pazienti con bassi livelli di PD-L1, il pembrolizumab determina una riduzione della sopravvivenza (EMA 2018).</p>
Posologia	<p><u>Test PD-L1 per i pazienti con NSCLC</u></p> <p>I pazienti con NSCLC devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermata mediante un test opportuno. KEYTRUDA deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.</p> <p>La dose raccomandata di KEYTRUDA è di:</p> <ul style="list-style-type: none">• 200 mg per NSCLC non precedentemente trattato con chemioterapia o per cHL o per carcinoma uroteliale;• 2 mg/kg per NSCLC precedentemente trattato con chemioterapia o per melanoma. <p>I pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA fino alla progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. 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.</p>
Prezzo al pubblico (IVA inclusa)	<p>Prezzo al pubblico: €5.657,57 (GU n.145 del 24.06.2017)*;</p> <p>*Vedasi: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/elenco-medicinali-di-fascia-e-h</p>
Prezzo ex-factory (IVA esclusa)	<p>a) prezzo ex factory: €3.798,34 (GU n.145 del 24.06.2017) o €3.428,00 (incluso lo sconto -5% e -5%)*;</p> <p>c) prezzo per le strutture SSN (comprensivo degli sconti obbligatori come da accordi negoziali): confidenziale**.</p> <p>*Vedasi: http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/elenco-medicinali-di-fascia-e-h **Nell'ambito dei farmaci classificati da AIFA come innovativi, ove sia presente un ulteriore sconto confidenziale (es. sconto confidenziale alle strutture del SSN, sconto prezzo-volume, oltre al payback degli insuccessi e allo sconto sulle dosi iniziali di trattamento etc), il prezzo reale, confidenziale, contenente tale sconto si riduce orientativamente di un ulteriore 40%.</p>
ATC	L01XC18
Regime di rimborsabilità	<p>Classe H, registro AIFA</p> <p>Rispetto alle varie indicazioni cliniche, Keytruda è rimborsato limitatamente a:</p> <ol style="list-style-type: none">1) trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico);2) trattamento di prima linea del NSCLC metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS)\geq50% in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK;3) trattamento di seconda linea del NSCLC



	<p>localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS\geq1% (GU n.145 del 24.06.2017).</p> <p>Per le indicazioni di cui sopra Keytruda è stato riconosciuto da AIFA come innovativo (Elenco farmaci innovativi, Legge di Bilancio 2017, indirizzo web: http://www.aifa.gov.it/content/archivio-elenco-farmaci-innovativi-legge-di-bilancio-2017). Per questo, in termini di finanziamento, pembrolizumab accede al fondo di 500 milioni annui destinato ai farmaci oncologici innovativi.</p>
Spesa per paziente trattato	<p>Per il calcolo di tutti i costi sotto riportati è stato utilizzato il prezzo di €3.428 per 1 flacone da 100 mg. La spesa per paziente trattato è stata calcolata non solo per le indicazioni approvate e rimborsate (NSCL e melanoma), ma anche per quelle approvate ma non ancora rimborsate (linfoma di Hodgkin e carcinoma uroteliale in seconda linea).</p> <p><u>Trattamento di prima linea del melanoma avanzato non resecabile o metastatico (indicazione rimborsata).</u> Costo terapia per paziente: €38.393 (dati utilizzati: durata mediana di trattamento di 24 settimane corrispondenti a 8 cicli di terapia con una dose di 2 mg/kg per ciclo come da Schachter et al. (2017) per un individuo di 70 kg).</p> <p><u>Trattamento di seconda linea del melanoma avanzato non resecabile o metastatico (indicazione rimborsata)</u> Costo terapia per paziente: €43.192 (dati utilizzati: numero mediano di 112,5 giorni corrispondenti a 9 cicli di terapia come riportato nello studio di Hamid et al. (2017); dose 2 mg/kg per ciclo; peso corporeo 70 kg).</p> <p><u>Trattamento di prima linea del NSCLC (indicazione rimborsata)</u> Costo terapia per paziente: di €71.998 (dati utilizzati: durata mediana di trattamento di 7 mesi corrispondenti a 10,5 cicli come riportato nello studio di Reck et al. (2016); dose 200 mg per ciclo).</p> <p><u>Trattamento di seconda linea del NSCLC (indicazione rimborsata)</u> Costo terapia per paziente: €22.556 (dati utilizzati: durata mediana di trattamento di 3,5 mesi corrispondenti a 4,7 cicli di terapia come riportato nello studio di Herbst et al. (2016); dose 2 mg/kg per ciclo; peso corporeo 70 kg).</p> <p><u>Trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale (indicazione non rimborsata)</u> Costo terapia per paziente: €32.223 (dati utilizzati: durata mediana di trattamento di 3,5 mesi ai quali corrispondono 4,7 cicli come riportato nello studio di Bellmunt et al. (2017); dose 200 mg per ciclo).</p> <p><u>Trattamento del carcinoma uroteliale in pazienti non eleggibili alla terapia con cisplatino (indicazione non rimborsata)</u> Per questa indicazione non è stato calcolato il costo terapia per paziente dal momento che il CHMP di EMA nella seduta del 1 Giugno 2018 ha limitato l'impiego di pembrolizumab ai soli pazienti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS \geq 10 %. Questa modifica dell'indicazione è conseguente alla pubblicazione di uno studio</p>



	<p>clinico che ha dimostrato che, nei pazienti con bassi livelli di PD-L1, il pembrolizumab determina una riduzione della sopravvivenza (indirizzo web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/05/WC500249798.pdf, ultimo accesso 2 Luglio 2018).</p> <p><u>Linfoma di Hodgkin</u> (indicazione rimborsata) Costo terapia per paziente: €89.128 (dati utilizzati: numero mediano di 13 cicli di terapia come riportato nello studio di Chen et al. (2017); dose 200 mg per ciclo).</p> <p>A causa della citata secretazione degli accordi negoziali tra AIFA e produttore, i costi sopra riportati sono maggiori di quelli reali. **</p> <p>**Nell'ambito dei farmaci classificati da AIFA come innovativi, ove sia presente un ulteriore sconto confidenziale (es. sconto confidenziale alle strutture del SSN, sconto prezzo-volume, oltre al payback degli insuccessi e allo sconto sulle dosi iniziali di trattamento etc), il prezzo reale, confidenziale, contenente tale sconto si riduce orientativamente di un ulteriore 40%.</p>
Uso potenziale in regione Toscana e relativo impatto sul budget	Dalle informazioni tratte dal registro AIFA, nel periodo Gennaio – Marzo 2018 sono risultati in trattamento 144 pazienti dei quali 81 con NSCLC e 63 con melanoma (estrazione dati 12 Aprile 2018).
Comparator	<p>Gli interventi di riferimento, selezionati sulla base delle indicazioni approvate (ivi comprese quelle non sostenute da un confronto diretto vs pembrolizumab), sono i seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none">-prima linea melanoma metastatico: nivolumab, nivolumab+ipilimumab;-seconda linea melanoma metastatico: chemioterapia standard;-prima linea NSCLC: chemioterapia standard;-seconda linea NSCLC: nivolumab, atezolizumab;-carcinoma uroteliale avanzato in pazienti non eleggibili alla terapia con cisplatino: chemioterapia a base di carboplatino;-seconda linea carcinoma uroteliale avanzato dopo fallimento di una precedente terapia a base di platino: chemioterapia standard, nivolumab, atezolizumab;-linfoma di Hodgkin: nivolumab.
Dati di efficacia clinica	<p>Vedi Tabelle 1, 2 e 3.</p> <p>L'Appendice 1 riporta una descrizione analitica dei vari studi.</p>
Sintesi dei dati di sicurezza	<p>Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica (Baxi et al. 2018) che ha analizzato il profilo di sicurezza degli anti PD-1 (pembrolizumab e nivolumab) e degli anti PD-L1 (atezolizumab) rispetto alla chemioterapia standard.</p> <p>L'analisi ha incluso 13 studi clinici per un totale di 6.617 pazienti dei quali 1.534 erano stati trattati con nivolumab, 1.459 con pembrolizumab, 751 con atezolizumab e 2.873 avevano ricevuto la chemioterapia standard.</p> <p>Tutti gli studi hanno riportato eventi avversi organo specifici immuno correlati. In particolare, tra i pazienti che hanno ricevuto gli anti PD-1, il 5,6% ha sviluppato l'ipotiroidismo, il 2,2% la polmonite, lo 0,7% la colite e 11 pazienti l'ipofisite.</p>



	<p>Dai vari trial sono inoltre emersi eventi avversi quali la fatica, la diarrea e il rash cutaneo la cui incidenza è stata rispettivamente del 32%, 19% e 10% nei pazienti trattati con gli anti PD-1. Tali eventi si sono manifestati più frequentemente nei pazienti trattati con gli anti PD-1 rispetto ai pazienti del gruppo della chemioterapia standard anche se la differenza non è risultata significativamente diversa.</p> <p>Altre reazioni avverse sono quelle del sistema muscolo scheletrico quale l'artrite, l'artralgia, il mal di schiena, e la mialgia che si sono tuttavia verificati in una piccola percentuale di pazienti.</p> <p>Dalla revisione sistematica di Baxi et al. emerge quindi che con i farmaci anti PD-1 gli eventi organo-specifici immuno correlati sono rari anche se il rischio di incidenza aumenta rispetto alla chemioterapia standard. Gli altri eventi avversi sono invece sovrapponibili tra le differenti tipologie di trattamento.</p>
Sperimentazioni in corso	<p>Consultando il sito di ClinicalTrials.gov in data 21 Maggio 2018 (parole chiave: pembrolizumab, Italy), risultano 32 trials in corso in Italia su pembrolizumab sia in fase di reclutamento che in fase di pre-reclutamento. I centri di riferimento per queste sperimentazioni sono l'Istituto Nazionale Tumori, Milano (N=5), l'Istituto Tumori di Bari (N=3) ed altre 9 istituzioni italiane tutte con una sperimentazione a testa (Ist.Ortopedico Rizzoli, Osp.Niguarda, Ist.Oncologico Veneto, Università di Bologna, CRO di Aviano, AOU SanLuigi-Torino, Università di Brescia, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo, AO S.Orsola Bologna). Queste sperimentazioni riguardano l'impiego di pembrolizumab per varie indicazioni cliniche, quali ad esempio il tumore della mammella, renale, dell'ovaio, delle tube di Falloppio, uroteliale, del distretto testa-collo, gastrico e l'osteosarcoma.</p>



Tabella 1. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato pembrolizumab per il trattamento del melanoma avanzato non resecabile o metastatico.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento			End-point	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con melanoma avanzato non resecabile o metastatico (BRAF wild type: 64%, BRAF V600: 36%) trattati in precedenza con non più di un trattamento	PEM 10 mg/kg ogni 2 settimane N=279	PEM 10 mg/kg ogni 3 settimane N=277	IPI 3 mg/kg ogni 3 settimane N=278	OS a 24 mesi*	PEM (10 mg/kg ogni 2 settimane) 55% (95% CI 49–61)	Schachter 2017 (KEYNOTE 006 trial)
					PEM (10 mg/kg ogni 3 settimane) 55% (95% CI 49–61)	
					IPI 43% (95% CI 37–49)	
				PFS mediana	PEM (10 mg/kg ogni 2 settimane) 5,6 mesi (range 3,4–8,2)	
					PEM (10 mg/kg ogni 3 settimane)	



					4,1 mesi (range 2,9–7,2)	
					IPI	
					2,8 mesi (range 2,8–2,9)	
				OS a 4 anni§	PEM (due dosaggi)	Long 2018 (KEYNOTE 006 trial)
					42%	
					IPI	
					34%	
Pazienti con melanoma avanzato non resecabile o metastatico (BRAF wild type: 77%, BRAF V600: 23%) progrediti dopo due o più dosi di ipilimumab	PEM 2 mg/kg ogni 3 settimane N= 180	PEM 10 mg/kg ogni 3 settimane N=181	Chemioterapia a scelta dello sperimentatore N=179	OS mediana**	PEM (2 mg/kg ogni 3 settimane) 13,4 mesi (range 11,0-16,4)	Hamid 2017 (KEYNOTE 002 trial)
					PEM (10 mg/kg ogni 3 settimane) 14,7 mesi (range 11,3-19,5)	



					Chemioterapia a scelta dello sperimentatore 11,0 mesi (range 8,9-13,8)	
				PFS mediana***	PEM (2 mg/kg ogni 3 settimane) 13,4 mesi (range 11,0-16,4)	
					PEM (10 mg/kg ogni 3 settimane) 14,7 mesi (range 11,3-19,5)	
					Chemioterapia a scelta dello sperimentatore 10,9 mesi (range 8,9-13,4)	

Abbreviazioni: PEM, pembrolizumab; IPI, ipilimumab; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

*A 24 mesi di follow-up la OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi di pembrolizumab; nel gruppo ipilimumab la OS mediana è stata di 16 mesi. Entrambi i gruppi di pembrolizumab si sono dimostrati superiori al gruppo ipilimumab (HR 0,68; 95% CI 0,53–0,87; p=0,0009 per il gruppo con somministrazione ogni 2 settimane e HR 0,68; 95% CI 0,53–0,86; p=0,0008 per il gruppo con somministrazione ogni 3 settimane). Non è stata trovata alcuna differenza tra i due gruppi di pembrolizumab (HR 1,01; p=0,93).

**Il braccio con la dose di 2 mg/kg non si è dimostrato superiore in termini di OS rispetto alla chemioterapia standard (HR 0,86; 95% CI 0,67–1,10; p=0,1173), mentre il braccio con 10 mg/kg ha mostrato una significatività borderline.

***Il dosaggio di pembrolizumab da 2 mg/kg non si è dimostrato superiore alla chemioterapia standard (HR, 0,79; 95% CI 0,58-1,08; p=0,0683), il dosaggio da 10 mg/kg non è invece risultato superiore al trattamento standard (HR 0,67; 95% CI 0,49-0,92; p=0,0068).

§Il risultato si riferisce all'intera popolazione di pazienti, se consideriamo invece il sottogruppo di pazienti treatment-naive tale percentuale è pari al 44% per i due bracci con pembrolizumab e al 36% nel gruppo ipilimumab.



Tabella 2. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato pembrolizumab per il trattamento del tumore polmonare metastatico.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento		End-point	Outcome	Autore (anno)
Pazienti con NSCL che esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) \geq 50% in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK e non sottoposti a precedenti trattamenti	PEM 200 mg ogni 3 settimane N=154	Chemioterapia standard a scelta dello sperimentatore N=151	OS a 6 mesi*	PEM 80,2% (95% CI 72,9–85,7)	Reck 2016 (KEYNOTE 024)
				Chemioterapia standard 72,4% (95% CI 64,5–78,9)	
			PFS mediana**	PEM 10,3 mesi (95% CI 6,7–non raggiunto)	
				Chemioterapia standard 6 mesi (95% CI 4,2–6,2)	
Pazienti con NSCL che esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) \geq 1% in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK e non sottoposti a precedenti trattamenti	PEM N = 637	Chemioterapia standard N = 637	OS mediana	PEM 16,7 mesi (95% CI 13,9-19,7)	Lopes 2018 (KEYNOTE 042)
				Chemioterapia standard 12,1 mesi (95% CI 11,3-13,3)	
				NOTA: Nel sottogruppo con TPS>50% (avente numerosità di 299 vs 300 pazienti), la OS mediana è risultata pari a 20,0 mesi (95% CI 15,4-24,9) vs 12,2 mesi (95% CI 10,4-	



					14,2)	
Pazienti con NSCL che esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥ 50% in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK e non sottoposti a precedenti trattamenti	PEM + chemioterapia standard 200 mg ogni 3 settimane N=140		Chemioterapia standard a scelta dello sperimentatore N=206	OS a 12 mesi***	PEM + chemioterapia 69,2% (95% CI 64,1-73,8)	Gandhi 2018 (KEYNOTE 189)
					Chemioterapia standard 49,4% (95% CI 42,1-56,2)	
				PFS mediana****	PEM 8,8 mesi (95% CI 7,6-9,2)	
					Chemioterapia standard 4,9 mesi (95% CI 4,7-5,5)	
Pazienti con NSCL, con PD-L1 di almeno 1% (66% dei pazienti) e di almeno il 50% (28% dei pazienti) e che sono stati sottoposti a trattamenti precedenti.	PEM 2 mg/kg N=345	PEM 10 mg/kg N= 346	Docetaxel 75 mg/mq N=343	OS mediana\$#	PEM (2 mg/kg) 10,4 mesi (95% CI 9,4–11,9)	Herbst 2016 (KEYNOTE 010)
					PEM (10 mg/kg) 12,7 mesi (95% CI 10-0–17-3)	



					Docetaxel	
					8,5 mesi (95% CI 7,5–9,8)	
				PFS mediana§§	PEM (2 mg/kg)	
					3,9 mesi (95% CI 3,1–4,1)	
					PEM (10 mg/kg)	
					4,0 mesi (95% CI 2,7–4,3)	
					Docetaxel	
					4,0 mesi (95% CI 3,1–4,2)	

Abbreviazioni: NSCL, non small cell lung cancer; PEM, pembrolizumab; IPI, ipilimumab; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

*La sopravvivenza mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi. La OS è significativamente più lunga nel braccio del pembrolizumab rispetto al gruppo di controllo (HR 0,60; 95% CI 0,41–0,89; p=0,005).

**HR per PFS, HR 0,50; 95% CI 0,37–0,68; p<0,001).

***HR per OS, HR 0,49; 95% CI 0,38–0,64; p<0,001.

****HR per PFS, HR 0,52; 95% CI 0,43–0,64; p<0,001.

§La sopravvivenza totale è significativamente più lunga sia nel braccio del pembrolizumab da 2 mg/kg che nel braccio del pembrolizumab da 10 mg/kg nel confronto con docetaxel (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,88, p=0,0008 e HR 0,61; 95% CI 0,49–0,75; p=<0,001).

§§La PFS non è significativamente diversa nei tre gruppi di pazienti.

≠Nel gruppo di pazienti con PD-L1 ≥ 50%, la OS mediana è di 14,9 mesi nel gruppo pembrolizumab ogni 3 settimane e di 8,2 mesi nel gruppo docetaxel.



Tabella 3. Caratteristiche degli studi clinici che hanno valutato pembrolizumab nel linfoma di Hodgkin e nel carcinoma uroteliale.

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento		End-point	Outcome	Autore (anno)
Pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV	PEM (10 mg/kg ogni 2 settimane) fino a progressione. N=31	Nessun braccio di controllo	Risposta globale Remissione Risposta parziale	65% 16% 48%	Armand 2017 (KEYNOTE 013)
	PEM (200 mg una volta ogni 3 settimane per max 24 mesi). N=210 Mediana di trattamento, 13 cicli Tre coorti: -N=69 (dopo trapianto autologo e brentuximab), -N=81 (non eleggibili al trapianto a causa della resistenza alla chemioterapia di salvataggio e brentuximab, -N=60 (progrediti dopo trapianto senza somministrazione di brentuximab).	Nessun braccio di controllo	Risposta globale Remissione Risposta parziale PFS a 6 mesi OS a 6 mesi	69% 22,4% 47% 72,4% 99,5%	Chen 2017 (KEYNOTE 087)
Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che non ha	PEM (200 mg ogni 3 settimane)	Chemioterapia con paclitaxel, docetaxel o	OS mediana	PEM 10,3 mesi (95% CI 8,0-11,8)	Bellmunt 2017 (KEYNOTE 045)



risposto ad una precedente chemioterapia contenente platino		vinflunina		Chemioterapia	
				7,4 mesi (95% IC, 6,1-8,3)	
Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino	PEM (200 mg ogni 3 settimane) N=370	Nessun braccio di controllo	PFS	PFS mediana, 2 mesi (95% CI 2-3)	Balzar 2017 (KEYNOTE 052)
				OS a 6 mesi	

Abbreviazioni: PEM, pembrolizumab; IPI, ipilimumab; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

*Il CHMP di EMA nella seduta del 1 Giugno 2018 ha limitato l'impiego di pembrolizumab in prima linea ai soli pazienti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS \geq 10 %. Questa modifica dell'indicazione è conseguente alla pubblicazione di uno studio clinico (KEYNOTE 361) che ha dimostrato che nei pazienti con bassi livelli di PD-L1, il pembrolizumab determina una riduzione della sopravvivenza (indirizzo web: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/05/WC500249798.pdf, ultimo accesso 2 Luglio 2018).



Tabella 4. Unità posologiche consegnate da ESTAR alle ASL/AO della Regione Toscana e spesa (periodo Gennaio – Dicembre 2017).

PRODOTTO	QTA (unità posologiche)	IMPORTO TOTALE (€)*
044386011 KEYTRUDA*1FL POLV EV 50MG		
AOU CAREGGI	237	354.436
Az. USL Toscana centro	465	718.561
Az. USL Toscana nordovest	62	87.806
AZIENDA O.U. SENESE	247	376.189
AZIENDA OSPEDALIERA PISANA	788	1.366.707
TOTALE PARZIALE	1799	2.903.699
044386023 KEYTRUDA*1FL 4ML 25MG/ML		
AOU CAREGGI	153	432.699
Az. USL Toscana centro	97	274.325
Az. USL Toscana nordovest	54	152.717
Az. USL Toscana sudest	152	429.871
AZIENDA O.U. SENESE	106	299.779
AZIENDA OSPEDALIERA PISANA	562	1.589.392
TOTALE PARZIALE	1124	3.178.783
Totale complessivo	2923	6.079.182

*IVA inclusa.

Uso nelle strutture della Regione Toscana nel 2017	È riportato nella Tabella 4. Nel primo quadrimestre 2018, la quantità consegnata è stata di 1.513 unità posologiche per un totale di €4.130.000.
Rapporto costo-efficacia	Indicazioni approvate in scheda tecnica e rimborsate in Italia a) <u>Melanoma avanzato non reseccabile o metastatico in pazienti già trattati in precedenza o non sottoposti ad alcuna terapia: studio di riferimento KEYNOTE 006 e KEYNOTE 002.</u> b) <u>NSCLC in pazienti naive:</u>



studio di riferimento KEYNOTE 024.

c) NSCLC in pazienti già trattati in precedenza:
studio di riferimento KEYNOTE 010.

Sintesi delle raccomandazioni formulate dal NICE. Dopo una prima valutazione negativa eseguita nel 2016 (Pharmacotimes 2016), tra il 2017 ed il 2018 il NICE ha valutato il pembrolizumab per tutte queste indicazioni. Le conclusioni del NICE (aggiornate al Giugno 2018) sono le seguenti: il farmaco è costo-efficace nel NSCLC in seconda linea (TA428), nel NSCLC in prima linea (TA447) e nel melanoma (TA366 e TA357).

Va ricordato che queste valutazioni sul rapporto costo-efficacia considerano solamente il costo dei farmaci, e non i costi diretti sanitari totali (comprensivi cioè degli eventi avversi e dei relativi costi). Fatto ancor più importante, queste analisi farmacoeconomiche favorevoli rilasciate dal NICE riguardo al contesto del Regno Unito si basano sui valori inglesi di prezzo scontati rispetto al prezzo nominale, i quali ugualmente sono confidenziali.

Anche le informazioni farmacoeconomiche riferite al contesto italiano e riportate nella (Tabella 5) si basano sui prezzi italiani nominali e non su quelli reali, poiché quest' ultimi anche in Italia sono confidenziali.

Indicazioni approvate in scheda tecnica e non rimborsate in Italia

- a) Carcinoma uroteliale avanzato in pazienti già trattati in precedenza: studio registrativo KEYNOTE 045
- b) Carcinoma uroteliale avanzato in pazienti non eleggibili al trattamento con cisplatino: studio registrativo KEYNOTE 052

Sintesi delle raccomandazioni formulate dal NICE. Per ambedue queste indicazioni, il NICE ha concluso che il farmaco è costo-efficace in riferimento alla soglia stabilita per il Cancer Drug Fund (NICE, TA519; TA522). Anche queste valutazioni tengono conto dello sconto confidenziale praticato da MSD al NHS inglese.

Infine, il report del NICE che valuta l'uso del pembrolizumab nel linfoma Hodgkin è in fase di redazione ed è previsto per il 29 Agosto 2018 (ID1062).



Tabella 5. Costi terapia per paziente.

INDICAZIONE	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE CON PEMBROLIZUMAB (€)*	COMPARATOR**	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (€)***
Melanoma avanzato metastatico prima linea	38.393	Ipilimumab	59.603#
		Nivolumab + ipilimumab	68.199##
		Nivolumab	28.788≠
Melanoma avanzato metastatico seconda linea	43.192	Chemioterapia standard in seconda linea	§
NSCLC avanzato o metastatico seconda linea	22.556	Nivolumab	25.804^
		Atezolizumab	§§
NSCLC avanzato o metastatico prima linea	71.998	Chemioterapia standard	§
Carcinoma uroteliale in pazienti non eleggibili alla terapia con cisplatino	27.424	Chemioterapia standard	§
Carcinoma uroteliale seconda linea	32.223	Nivolumab	12.902^^
		Atezolizumab	§§
Linfoma di Hodgkin classico	89.128	Nivolumab	55.835^^^

*vedi sezione "Costo terapia per paziente".

**gli interventi di riferimento derivano da studi testa a testa solo nel caso dell'ipilimumab nel melanoma avanzato in pazienti naive e della chemioterapia standard nel melanoma in seconda linea e del NSCLC in prima linea; negli altri casi la terapia standard deriva invece da confronti indiretti.

***per il nivolumab è stato usato il prezzo di €1.344,00 per un flacone da 100 mg e di €538 per un flacone da 40 mg; per l'ipilimumab è stato usato il prezzo di €15.342 per un flacone da 200 mg (per entrambi i farmaci i prezzi sono quelli ex-factory, (vedasi: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/elenco-medicinali-di-fascia-e-h>).

#calcolato considerando una dose di ipilimumab di 3 mg/kg ogni 3 settimane per 3,7 cicli calcolati considerando una PFS di 2,8 mesi come da studio di Robert et al. 2015a per un individuo di 70 kg di peso corporeo.

##calcolato considerando una dose di 1 mg/kg di nivolumab in associazione a 3 mg/kg di ipilimumab somministrato per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli come da studio di Wolchok et al. 2017 per un individuo di 70 kg.

≠calcolato considerando una dose di nivolumab di 3 mg/kg ogni 2 settimane per 10,2 cicli considerando una PFS di 5,1 mesi come da studio di Robert et al. 2015b per un individuo di 70 kg.

§la chemioterapia standard prevede l'uso di farmaci in commercio ormai da molto tempo e il cui prezzo, a causa anche della genericazione, è molto basso. Il costo della terapia per paziente è quindi trascurabile e non è stato pertanto calcolato.

§§non è stato calcolato il costo terapia per paziente con atezolizumab dal momento che questo farmaco è in fascia Cnn.

^calcolato considerando una dose di 240 mg ogni 2 settimane per 8 dosi come da studio di Brahmer et al. 2015.

^^calcolato considerando una dose di 240 mg ogni 2 settimane per 4 cicli (calcolati sulla base di una PFS mediana di 2 mesi come pubblicato da Sharma et al. 2017).

^^^calcolato considerando una dose di 240 mg ogni 2 settimane per un numero mediano di 17 dosi come da studio di Younes et al. 2016.

**Tabella 6. Valori del rapporto di costo-efficacia (ICER).**

INDICAZIONE	TERAPIA DI RIFERIMENTO	BENEFICIO INCREMENTALE	COSTO INCREMENTALE PER PAZIENTE CON PEMBROLIZUMAB (€)*	ICER**
Melanoma avanzato prima linea	Ipilimumab	1,3 mesi di PFS guadagnati	^	Negativo (intervento cost-saving)
	Nivolumab + ipilimumab	Mancano i dati	^^	Non calcolabile
	Nivolumab	2,9 mesi di PFS guadagnati	9.605	39.855
Melanoma avanzato metastatico seconda linea	Chemioterapia standard in seconda linea	3,7 mesi di OS guadagnati (differenza non statisticamente significativa)	43.192	140.234
NSCLC avanzato o metastatico seconda linea	Nivolumab	Mancano i dati	§	Non calcolabile
NSCLC avanzato o metastatico prima linea	Chemioterapia standard	4,3 mesi di PFS guadagnati	71.998	201.112
Carcinoma uroteliale seconda linea	Nivolumab o Atezolizumab	Mancano i dati	19.321	Non calcolabile
Linfoma di Hodgkin classico	Nivolumab	Mancano i dati	33.293	Non calcolabile

*vedi Tabella 5.

**Abbreviazione: ICER, incremental cost-effectiveness ratio (espresso in € per anno progression-free guadagnato); PFS, progression free-survival; OS, overall survival.

^ Il costo terapia per paziente con pembrolizumab è inferiore al costo terapia per paziente con ipilimumab

^^ Il costo terapia per paziente con pembrolizumab è inferiore al costo terapia per paziente con ipilimumab associato a nivolumab

§Il costo terapia per paziente con pembrolizumab è inferiore al costo terapia per paziente con nivolumab



Commenti dell'estensore della scheda	<p>Per ogni indicazione clinica, le evidenze a supporto del pembrolizumab sono basate sui risultati di un unico studio controllato con l'eccezione del carcinoma uroteliale in pazienti non eleggibili alla terapia con cisplatino e del linfoma non Hodgkin per i quali sono ad oggi disponibili solo studi non comparativi. Di seguito sono riportati, in estrema sintesi, i risultati di tali studi e le raccomandazioni per l'utilizzo del pembrolizumab nelle varie indicazioni cliniche.</p> <p><u>Trattamento del melanoma avanzato non resecabile o metastatico indipendentemente dallo status mutazionale BRAF e dalla linea terapeutica</u></p> <p>L'efficacia clinica è stata documentata in due studi randomizzati dai quali è emerso che:</p> <ol style="list-style-type: none">1) in pazienti naive il pembrolizumab è più efficace di ipilimumab sia in termini di OS che di PFS (trial KEYNOTE 006). All'ASCO 2018, i dati dell'ulteriore follow-up di questo studio hanno mostrato che l'86% dei pazienti sono progression-free a 20 mesi (Long et al. 2018). Se si considera l'intera popolazione di pazienti, la OS a 4 anni è 42% complessivamente per pembrolizumab vs 34% per ipilimumab; nel sottogruppo dei pazienti treatment-naïve, tale percentuale è risultata pari a 44% per i due bracci con pembrolizumab 10 mg/kg vs 36% nel braccio ipilimumab (Long et al. 2018);2) nei pazienti precedentemente trattati con ipilimumab (studio KEYNOTE 002), pembrolizumab è vicino alla superiorità statistica vs chemioterapia solo alla dose di 10 mg/kg e non a quella di 2mg/kg (Hamid et al. 2017) <p><i>Raccomandazione:</i> Sulla base dei dati con follow-up a 4 anni riportati nello studio KEYNOTE 006 (Long et al 2018) riguardanti pazienti sia naive che pre-trattati, pembrolizumab ha prolungato la sopravvivenza verso il braccio controllo (trattato con ipilimumab). Da osservare tuttavia che, in tale trial, il pembrolizumab è stato somministrato ad un dosaggio off-label (ossia 10 mg/kg piuttosto che 2 mg/kg come da scheda tecnica), il che potrebbe aver incrementato l'efficacia del trattamento. I risultati dello studio KEYNOTE 002, riguardante i pazienti pre-trattati, mostrano una scarsa rilevanza del beneficio, che infatti non raggiunge la soglia pre-specificata di significatività statistica.</p> <p><u>Trattamento di prima linea e di seconda linea del NSCLC metastatico</u></p> <p>L'uso del pembrolizumab nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico determina un beneficio aggiuntivo, espresso sia in termini di OS che di PFS, nel confronto con la chemioterapia standard (Reck et al. 2016).</p> <p>Anche in seconda linea di trattamento, il pembrolizumab sembra essere più efficace rispetto al docetaxel.</p> <p>Dopo un follow-up di breve termine, la sopravvivenza ha mostrato un miglioramento significativo, ma clinicamente modesto essendo limitato a pochi mesi guadagnati per paziente. Estendendo il follow-up per un più lungo periodo (mediana di follow-up=12,8 mesi; dati ASCO 2018, Lopes et al. 2018), il guadagno di sopravvivenza è risultato clinicamente più rilevante aggirandosi attorno ad 8 mesi per paziente. Da notare che, per quanto riguarda il confronto tra i pazienti</p>
---	---



	<p>con TIPS\geq50% (da considerarsi on label) e quelli con TIPS tra 1 e 49% (da considerarsi off label), lo studio di Herbst dimostra che in entrambi i gruppi di pazienti il pembrolizumab determina un prolungamento della OS rispetto a docetaxel; sarebbe utile avere tale risultato scorporato per i due dosaggi dal momento che la dose registrata di pembrolizumab è di 2 mg/kg e non di 10 mg/kg.</p> <p><i>Raccomandazione:</i> va tenuto presente che, sia nella prima che nella seconda linea, il beneficio incrementale (Tabella 6) è statisticamente significativo e può rivelarsi clinicamente rilevante. Sarà fondamentale verificare se, con un più lungo follow-up, esiste un sottogruppo anche piccolo di pazienti che dimostrano un “plateau” di sopravvivenza overall oppure progression-free sul lungo termine (leggasi, attorno a 4-5 anni).</p> <p><u>Trattamento del carcinoma uroteliale che non ha risposto ad una precedente terapia a base di platino</u></p> <p>L’uso del pembrolizumab nel carcinoma uroteliale è stato valutato in un unico trial controllato randomizzato (Bellmunt et al. 2017). Questo trial riporta che il pembrolizumab determina un beneficio aggiuntivo espresso in termini di guadagno di sopravvivenza di circa 3 mesi per paziente.</p> <p><i>Raccomandazione:</i> considerando che pembrolizumab non è rimborsato per questa indicazione, non se ne ravvisa l’impiego.</p> <p><u>Trattamento del linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario che ha fallito il trattamento con ASCT e brentuximab vedotin</u></p> <p><i>Raccomandazione:</i> considerando che pembrolizumab non è rimborsato per questa indicazione e che le informazioni cliniche si basano su due soli trial non randomizzati (Armand et al. 2017 e Chen et al. 2017) non se ne ravvisa l’impiego.</p>
Data di redazione della scheda	4 luglio 2018

BIBLIOGRAFIA

- Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, et al. [Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure](#). J Clin Oncol. 2016 Nov 1;34(31):3733-3739. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3467.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, et al. [First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer \(KEYNOTE-052\): a multicentre, single-arm, phase 2 study](#). Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2.
- Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018 Mar 14;360:k793. doi: 10.1136/bmj.k793.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, et al. [Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma](#). N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, et al. [Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer](#). N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):1600-1609. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3.



- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357
- EMA. Press release: EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer, 1 June 2018, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/05/WC500249798.pdf Ultimo accesso: 2 Luglio 2018
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. [Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer](#). *N Engl J Med*. 2018 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
- Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, et al. [Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma](#). *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:37-45. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.022.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, et al. [Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer \(KEYNOTE-010\): a randomised controlled trial](#). *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Lee CK, Man J2, Lord S1,3, Cooper W4,5,6, Links M et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018 Feb 1;4(2):210-216. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4427.
- Long GV, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, et al. [Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma \(KEYNOTE-029\): an open-label, phase 1b trial](#). *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1202-1210. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30428-
- Long GV, Schachter J, Ribas A et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9503), Indirzzo web: <https://meetinglibrary.asco.org/record/159075/abstract> Ultimo accesso 2 Luglio 2018
- Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. 2018 ASCO Annual Meeting, Abstract No:LBA4,J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA4), http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_226263.html
- NICE TA 366. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. Published: 25 November 2015. Web address: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/resources/pembrolizumab-for-advanced-melanoma-not-previously-treated-with-ipilimumab-pdf-82602732133573>. Ultimo accesso: 16 Maggio 2018.
- NICE TA 357. Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab. Published: 7 October 2015. Web address: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta357/resources/pembrolizumab-for-treating-advanced-melanoma-after-disease-progression-with-ipilimumab-pdf-82602673347013>. Ultimo accesso: 16 Maggio 2018.
- NICE TA428. [Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy](#) (TA428). Published: 12 September 2017. Web address: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/resources/pembrolizumab-for-treating-pdl1positive-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82604670410437>. Ultimo accesso: 25 Maggio 2018.
- NICE TA447. [Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer](#) (TA447). Published: 28 June 2017. Web address: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta447/resources/pembrolizumab-for-untreated-pdl1positive-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82604789663173>. Ultimo accesso: 25 Maggio 2018
- NICE, TA519. Pembrolizumab for treating locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. Published: 25 April 2018. Web address: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta519/resources/pembrolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-after-platinumcontaining-chemotherapy-pdf-82606788406213>. Ultimo accesso: 25 Maggio 2018.
- NICE TA522: Pembrolizumab for untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer when cisplatin is unsuitable. Published 13 June 2018, Web address <https://www.nice.org.uk/guidance/ta522>. Ultimo accesso: 30 Giugno 2018.



- Pharmatimes. NICE rejects MSD's Keytruda for lung cancer, 5th October 2016, http://www.pharmatimes.com/news/nice_rejects_msds_keytruda_for_lung_cancer_1153495 Ultimo accesso: 2 Luglio 2018
- Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol.* 2017 Aug;49:85-94. doi: 10.1016/j.intimp.2017.05.019.
- Petrella TM, Robert C, Richtig E, Miller WH Jr, Masucci GV, et al. [Patient-reported outcomes in KEYNOTE-006, a randomised study of pembrolizumab versus ipilimumab in patients with advanced melanoma.](#) *Eur J Cancer.* 2017 Nov;86:115-124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.08.032
- Reck M, [Rodríguez-Abreu D](#), [Robinson AG](#), [Hui R](#), [Csósz T](#), et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.
- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, et al. [Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma \(KEYNOTE-002\): a randomised, controlled, phase 2 trial.](#) *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):908-18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, et al. [Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.](#) *N Engl J Med.* 2015a Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, et al. [Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.](#) *N Engl J Med.* 2015b Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
- Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, et al. [Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study \(KEYNOTE-006\).](#) *Lancet.* 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
- Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, Robert C, Hamid O, et al. [Health-related quality of life in the randomised KEYNOTE-002 study of pembrolizumab versus chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma.](#) *Eur J Cancer.* 2016 Nov;67:46-54. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.018
- [Sharma P](#), [Retz M](#), [Siefker-Radtke A](#), [Baron A](#), [Necchi A](#) et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Mar;18(3):312-322. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
- [Younes A](#), [Santoro A](#), [Shipp M](#), [Zinzani PL](#), [Timmerman JM](#) et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283-94. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30167-X.



Appendice 1

<p>Sintesi dei dati di efficacia clinica</p>	<p><u>Trattamento del melanoma avanzato non resecabile o metastatico (indicazione rimborsata)</u></p> <p>Le evidenze a supporto dell'impiego di pembrolizumab per il trattamento del melanoma avanzato non resecabile o metastatico si basano su due studi controllati randomizzati con follow-up a 6 mesi, lo studio di Robert et al. (2015a) condotto per il trattamento in prima linea (KEYNOTE 006 trial) e lo studio Ribas et al. (2015) in seconda linea (KEYNOTE 002 trial). Entrambi gli studi sono stati aggiornati recentemente da Schachter et al. (2017) e da Hamid et al. (2017) i quali riportano i risultati ad un follow-up mediano di 23 mesi e di 28 mesi, rispettivamente.</p> <p>Lo studio di Schachter et al., che aggiorna i risultati dello studio KEYNOTE 006, è uno studio di superiorità di fase III che ha valutato pembrolizumab (dose 10 mg/kg ogni 2 settimane e 10 mg/kg ogni 3 settimane) verso ipilimumab (dose 3 mg/kg ogni 3 settimane) in 834 pazienti con melanoma avanzato non resecabile o metastatico che non avevano ricevuto più di un trattamento precedente. Il trial riporta che pembrolizumab (ad entrambi i dosaggi), nel confronto con ipilimumab, migliora in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) ad un follow-up di 24 mesi (vedi Tabella 1). Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi di qualsiasi grado si sono verificati in 229 (82%) di 278 pazienti nel gruppo pembrolizumab con trattamento ogni 2 settimane, 213 (77%) di 277 pazienti nel gruppo pembrolizumab con trattamento ogni 3 settimane e 190 (74%) di 256 pazienti nel gruppo ipilimumab. La maggior parte di questi eventi avversi erano di grado 1-2 ed erano rappresentati soprattutto da affaticamento, prurito, diarrea ed eruzione cutanea. Gli effetti collaterali di grado 3-5 sono stati la colite, la diarrea, l'affaticamento, l'aumento di alanina aminotransferasi, l'ipopotassiemia e la polmonite. La tossicità ha provocato la sospensione del trattamento in 19 (7%) di 278 pazienti del gruppo pembrolizumab con somministrazione ogni 2 settimane, 30 (11%) di 277 pazienti del gruppo pembrolizumab con somministrazione ogni 3 settimane e 23 (9%) di 256 pazienti del gruppo ipilimumab. Gli eventi avversi sono stati generalmente gestiti con terapia di supporto, trattamento sostitutivo o terapia con corticosteroidi. Gli eventi avversi di grado 3-4 gravi si sono verificati più frequentemente nel gruppo ipilimumab rispetto ai due gruppi di pembrolizumab.</p> <p>Un limite importante di questo studio è rappresentato dall'impiego di pembrolizumab ad un dosaggio diverso da quello autorizzato (ossia, 10 mg/kg piuttosto che 2 mg/kg).</p> <p>Lo studio di Hamid et al. (2017), che aggiorna i risultati del trial KEYNOTE 002, è un RCT di fase II condotto in 450 pazienti con melanoma avanzato non resecabile o metastatico già sottoposti ad un trattamento con ipilimumab. Nello studio sono stati valutati due dosaggi di pembrolizumab (2 mg e 10 mg/kg somministrati ogni 3 settimane) verso un regime chemioterapico a scelta del clinico (paclitaxel+carboplatino, paclitaxel, carboplatino, dacarbazina o temozolomide). Dallo studio emerge che ad un follow-up mediano di 28 mesi, la sopravvivenza totale con pembrolizumab 2mg/kg non è significativamente diversa da quella determinata della chemioterapia standard (vedi Tabella 1). Gli eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati in 20 (11%) pazienti del gruppo pembrolizumab 2 mg/kg, 25 (14%) del gruppo pembrolizumab 10 mg/kg e 45 (26%) del gruppo chemioterapia. L'evento avverso di grado 3-4 più comune nei gruppi di pembrolizumab è stato la fatica. Altri eventi avversi di grado 3-4 comprendono l'edema generalizzato e la mialgia, l'ipopituitarismo, la colite, la diarrea, la diminuzione dell'appetito, l'iponatremia e la polmonite, l'anemia, l'affaticamento, la neutropenia e la leucopenia.</p>
---	--



Sono disponibili anche dati sulla qualità della vita dei pazienti trattati con pembrolizumab. Tali dati derivano dai pazienti dello studio KEYNOTE 002 (Schadendorf et al. 2016) e dello studio KEYNOTE 006 (Petrella et al. 2017).

Lo studio di Schadendorf et al riporta che, a 12 settimane rispetto al baseline, la qualità della vita, misurata con il questionario EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), è migliore nel gruppo dei pazienti trattati con pembrolizumab rispetto al gruppo dei pazienti sottoposti al trattamento con la chemioterapia standard. Il punteggio della qualità della vita è difatti diminuito di 2,6 in ciascun braccio di pembrolizumab e di 9,1 ($p=0,01$) nel gruppo della chemioterapia.

Anche i pazienti del trial KEYNOTE 006 hanno una qualità della vita migliore rispetto a quella dei pazienti trattati con ipilimumab (Petrella et al. 2017). Lo score della qualità della vita si è difatti ridotto di 1,9 e di 2,5 con pembrolizumab somministrato ogni 2 e 3 settimane rispettivamente e di 10 con ipilimumab ($p < 0.001$).

Due studi di recente pubblicazione hanno valutato l'impiego di pembrolizumab per indicazioni non ancora registrate. Si tratta dello studio di Long et al. (2017) non controllato che ha usato il pembrolizumab in associazione ad ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato e lo studio di Eggermont et al. (2018) che ha studiato il pembrolizumab come terapia adiuvante in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Quest'ultimo studio riporta che ad un anno di follow-up, pembrolizumab è stato associato ad una sopravvivenza libera da ricaduta significativamente più lunga rispetto al placebo sia nella popolazione complessiva (75,4% vs 61,0%, HR per recidiva o morte 0,57; IC 95% 0,43-0,74; $P < 0,001$) che nei pazienti con tumore PD-L1 positivo (77.1% vs 62.6%, HR per recidiva o morte 0,54; 95% CI 0.42-0.69; $p < 0,001$).

La sovrapposibilità tra la dose da 10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane e la dose da 2 mg/kg ogni 3 settimane (dose approvata) è stata documentata in uno studio di fase 1b non controllato in aperto (KEYNOTE 001 trial) che ha incluso pazienti con melanoma avanzato trattati in precedenza con ipilimumab e pazienti naïve a ipilimumab. Il tasso di risposta globale (end-point primario) è stato del 33% nei pazienti naïve a ipilimumab (95% CI, 21, 48) ($n=51$) e del 25% nei pazienti già trattati con ipilimumab (95% CI, 16, 35) ($n=89$). Nei pazienti precedentemente trattati con ipilimumab ($n=84$) e naïve al trattamento con ipilimumab ($n=52$) che avevano ricevuto 10 mg/kg di pembrolizumab ogni 3 settimane, i risultati erano simili a quelli osservati nei pazienti trattati con 2 mg/kg di pembrolizumab ogni 3 settimane (EPAR EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf).

E' importante tuttavia osservare, come accennato precedentemente, che l'unico studio che ha valutato il pembrolizumab per il trattamento di prima linea, il KEYNOTE 006, ha utilizzato il dosaggio da 10 mg/kg piuttosto che quello da 2 mg/kg. Non sono disponibili studi di confronto tra pembrolizumab verso nivolumab o tra pembrolizumab verso nivolumab associato ad ipilimumab.

Infine, al congresso ASCO 2018 sono stati presentati i risultati dello studio KEYNOTE 006 (pazienti con melanoma naïve o pre-trattati), aggiornati con un più lungo follow-up (Long et al. 2018). Il risultato di maggior rilievo è che l'86% dei pazienti erano progression-free a 20 mesi (con OS a 4 anni pari a 42% per pembrolizumab vs 34% per ipilimumab).

Trattamento di prima linea del NSCLC metastatico che esprime PD-L1 con TPS \geq 50% (indicazione rimborsata)

Pembrolizumab somministrato in monoterapia è stato valutato in uno studio controllato



randomizzato pubblicato da Reck nel 2016 (trial KEYNOTE 024). In questo studio 305 pazienti naive con NSCLC metastatico il cui tumore esprimeva PD-L1 con TPS $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK erano stati randomizzati a ricevere pembrolizumab oppure un regime chemioterapico standard a scelta dello sperimentatore. Lo studio riporta una migliore efficacia del pembrolizumab nei confronti del trattamento di riferimento sia in termini di sopravvivenza totale che di sopravvivenza libera da ricaduta (vedi Tabella 2). Gli eventi avversi di qualsiasi grado sono risultati meno frequenti nel gruppo pembrolizumab (73,4%) rispetto a quello della chemioterapia (90,0%) così come gli eventi avversi di grado 3, 4 e 5 (26,6% e 53,3%, rispettivamente). Inoltre, dall'analisi della qualità della vita è emerso che il gruppo dei pazienti trattati con pembrolizumab ha una qualità della vita migliore o comunque non peggiore rispetto a quella del gruppo che riceveva la chemioterapia.

Molto recentemente Gandhi et al. (2018) ha pubblicato uno studio (KEYNOTE 189) che ha valutato l'impiego di pembrolizumab in associazione alla chemioterapia standard (indicazione off-label dal momento che pembrolizumab è stato approvato solo per l'uso in monoterapia). Questo studio dimostra una maggiore efficacia dell'associazione rispetto alla sola chemioterapia (vedi Tabella 2). Gli eventi avversi di grado 3 o superiori si sono manifestati nel 67,2% dei pazienti del gruppo pembrolizumab più chemioterapia rispetto al 65,8% dei pazienti che ricevevano la sola chemioterapia.

Infine, al congresso ASCO del giugno 2018, sono stati presentati i risultati del trial KEYNOTE 042 (Lopes et al. 2018) che rappresenta un'estensione open label con più lungo follow-up del trial KEYNOTE 024. Secondo questi recenti risultati, nei pazienti con TPS $>50\%$ la OS mediana è risultata pari a 20,0 mesi nel gruppo pembrolizumab vs 12,2 mesi nel gruppo chemioterapia con un guadagno clinicamente rilevante pari a 8 mesi per paziente.

Trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico che esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico (indicazione rimborsata)

Lo studio di Herbst pubblicato nel 2016 ha valutato l'impiego di pembrolizumab in pazienti sottoposti ad un precedente trattamento chemioterapico (vedi Tabella 2). Dei 1034 pazienti totali, il 54% aveva un tumore che esprimeva PD-L1 con TIPS $\geq 1\%$, mentre il 46% aveva un tumore che esprimeva PD-L1 con TIPS $\geq 50\%$. Dalla Tabella 2, che riporta i risultati relativi all'intera popolazione di pazienti, emerge che i pazienti trattati con pembrolizumab avevano una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto a quella dei pazienti sottoposti a trattamento con docetaxel, mentre non era diversa la sopravvivenza libera da progressione. Anche nei pazienti con TPS superiore al 50%, la sopravvivenza era risultata più lunga sia nel braccio pembrolizumab da 2 mg/kg verso docetaxel (OS mediana 14,9 mesi verso 8,2 mesi, $p=0,0002$) che nel braccio pembrolizumab da 10 mg/kg verso docetaxel (OS mediana 17,3 mesi verso 8,2 mesi, $p<0,0001$). Inoltre, se consideriamo il confronto tra i pazienti con TIPS 1-49% rispetto a quelli con TIPS $\geq 50\%$, il trial riporta che il gruppo del pembrolizumab alle due dosi cumulate migliora significativamente la OS rispetto al gruppo del docetaxel, mentre la PFS è superiore nei pazienti con TIPS $\geq 50\%$, ma non in quelli con TIPS tra 1 e 49%. Gli eventi avversi di grado 3-5 risultarono più frequenti nei pazienti del gruppo docetaxel (35%), rispetto ai pazienti del gruppo pembrolizumab (13% e 16% per il braccio da 2 mg e per il braccio da 10 mg, rispettivamente).

Peng nel 2017 ha condotto una metanalisi a rete per confrontare pembrolizumab verso nivolumab per il trattamento di seconda linea di pazienti con NSCLC avanzato o metastatico. Questa metanalisi, che ha incluso tre studi controllati randomizzati per un totale di 1.887 pazienti, riporta che il confronto tra pembrolizumab e nivolumab non è statisticamente significativo né in termini di OS (HR 0,98, 95% CI 0,35-2,74) né di PFS (HR 1,12, 95% CI 0,70-1,77). Un'analisi per sottogruppo evidenzia che pembrolizumab non è superiore a



nivolumab, in termini di OS e di PFS, neanche nei pazienti con TPS $\geq 50\%$. L'incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è risultata maggiore con pembrolizumab rispetto a nivolumab (OR 3,44, IC 95% 1,87-6,32), mentre non sono state riportate differenze statisticamente significative per gli eventi avversi gravi come la polmonite e l'ipotiroidismo.

Un altro recente confronto indiretto (Lee et al. 2018) ha confrontato gli anti PD-1 (nivolumab e pembrolizumab), gli anti PD-L1 (atezolizumab) e il docetaxel nel trattamento di seconda linea del NSCLC. La metanalisi si è basata sui risultati di 5 studi per un totale di 3015 pazienti (nivolumab, n=427; pembrolizumab, n=691; atezolizumab, n=569 e docetaxel, n=1338). I risultati riportano che gli anti PD-1 e gli anti PD-L1 sono associati ad un aumento della sopravvivenza, nel confronto con il docetaxel, nel sottogruppo con mutazione EGFR wild e con mutazione KRAS mutant, ma non nel sottogruppo EGFR mutant e KRAS wild.

Trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV (indicazione non rimborsata)

Pembrolizumab è stato inizialmente valutato nello studio di fase 1b KEYNOTE 013 (Armand et al. 2017) in cui 31 pazienti con linfoma di Hodgkin recidivati dopo brentuximab hanno ricevuto pembrolizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane fino alla progressione della malattia. La percentuale di risposta globale fu del 65%, la percentuale totale di remissione del 16% e la risposta parziale del 48%. Nei pazienti che erano stati sottoposti a trapianto autologo la percentuale di risposta fu del 73% (Tabella 3).

Il successivo studio multicentrico di fase 2, KEYNOTE 087 (Chen et al. 2017), ha utilizzato una dose di 200 mg una volta ogni 3 settimane per un massimo di 24 mesi. I pazienti hanno ricevuto una mediana di 13 cicli di terapia e sono stati divisi in 3 coorti: la coorte dei pazienti progrediti dopo trapianto autologo e brentuximab (n = 69), la coorte dei pazienti non eleggibili al trapianto a causa della resistenza alla chemioterapia di salvataggio e brentuximab (n = 81) e la coorte dei progrediti dopo trapianto senza somministrazione di brentuximab (n = 60). La percentuale di risposta globale fu del 69% con un tasso di risposta completa del 22,4% e di risposta parziale del 47%. Le percentuali di risposta per coorte furono rispettivamente del 73,9%, 64,2% e 70%. A 6 mesi, la percentuale di PFS fu del 72,4% e la percentuale di OS del 99,5% (Tabella 2)

Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che non ha risposto ad una precedente chemioterapia contenente platino (indicazione non rimborsata)

L'efficacia di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico è stata valutata in uno studio controllato randomizzato (KEYNOTE 045 trial) pubblicato all'inizio del 2017 sul New England Journal of Medicine (Bellmunt et al. 2017). In questo trial 542 pazienti con tumore uroteliale avanzato progredito in seguito ad una chemioterapia a base di platino furono randomizzati a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane o una chemioterapia con paclitaxel, docetaxel o vinflunina. Gli endpoint dello studio erano la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione. I risultati riportano che la OS mediana è stata di 10,3 mesi (95% CI 8,0-11,8) nel gruppo pembrolizumab, rispetto a 7,4 mesi (95% IC, 6,1-8,3) nel gruppo della chemioterapia standard (HR 0,73, IC 95% 0,59-0,91, p=0,002). Riguardo invece all'end-point della PFS, il trial KEYNOTE 045 non ha trovato alcuna differenza statisticamente significativa nei due gruppi di pazienti. Nel gruppo pembrolizumab sono stati riportati meno eventi avversi di qualsiasi grado rispetto al gruppo di controllo (60,9% vs 90,2%). (Tabella 3).

Carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico che non sono eleggibili alla



chemioterapia contenente cisplatino (indicazione non rimborsata)

L'uso del pembrolizumab come prima linea di trattamento di pazienti con carcinoma uroteliale avanzato o metastatico che non possono ricevere cisplatino è stato valutato in uno studio di fase II che ha arruolato 370 pazienti (Balar et al. 2017). In questo trial, la durata mediana del trattamento è stata di 3 mesi e un follow-up mediano di 5 mesi. La risposta oggettiva, end-point primario dello studio, fu raggiunta nell'89% dei pazienti. La PFS mediana fu di 2 mesi (95% CI 2-3) e la percentuale di OS a 6 mesi di follow-up fu del 67% (95% CI 62-73). 229 (62%) pazienti svilupparono una reazione avversa e 58 (16%) pazienti ebbero degli effetti collaterali di grado 3-5. Lo studio di fase III KEYNOTE 361 ha dimostrato che nei pazienti con bassa espressione PD-L1 il pembrolizumab determina una riduzione della sopravvivenza (Tabella 3).