- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 01:56:43

Marco Marchetti,[1] *Rossella Di Bidino*[2]
[1]Responsabile Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione,
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma e Laboratorio HTA SIFO
[2]Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

Valutazione rapida di HTA per Keytruda (pembrolizumab) ai fini dell'inserimento nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO)

L'Unità di Valutazione delle Tecnologie e Innovazione della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli dal 2013 si occupa, tra le altre cose, della valutazione, secondo logiche di Health Technology Assessment (HTA), dei farmaci per i quali i clinici della struttura richiedono l'inserimento nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO).
L'Unità di Valutazione predispone per ogni richiesta un report sintetico destinato ai membri della Commissione per la Farmaco Terapia e Dispositivi Medici (COFT - DM). La COFT – DM è una commissione tecnica permanente avente compiti di valutazione e approfondimento dei problemi di ordine clinico tecnico/funzionale, qualitativo e quantitativo, economico ed organizzativo correlati all'utilizzazione di specialità farmaceutiche, prodotti galenici, presidi/dispositivi medico-chirurgici, e materiali sanitari e test nell'ambito delle attività assistenziali svolte dalla Fondazione. Nonché la COFT – DM decide in merito agli aggiornamenti da apportare al PTO.
La valutazione dell'Unità di Valutazione viene condotta col supporto della Farmacia Ospedaliera e prende in considerazione i diversi domini di HTA, quali descrizione della patologia e del farmaco, sicurezza, efficacia, impatto organizzativo ed economico. L'intero processo prende avvio esclusivamente da una richiesta dei clinici operanti presso la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli.
Di seguito si riporta una sintesi della valutazione condotta a Marzo 2016 a seguito della richiesta di inserimento in PTO di Keytruda ed aggiornata a maggio 2016 successivamente alla pubblicazione della Determina n. 589/2016 in Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 108 del 10 maggio 2016.
Keytruda (Pembrolizumab, ATC L01XC18) è stato autorizzato per l'utilizzo in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.
Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al **recettore PD-1** (Programmed-Death-1, morte programmata-1) e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2.

EMA

L'EMA ha ammesso alla commercializzazione Keytruda con decisione del 30/07/2015 e ha definito un piano di risk-management. Ai fini della minimizzazione dei rischi è stata predisposta e diffusa una brochure per i clinici e per i pazienti e delle Alert Card relativamente ai rischi di incorrere in eventi avversi immuno correlati e in reazioni avverse legate all'infusione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 01:56:43

AIFA

Dalla Determina n. 589/2016 il farmaco risulta classificato in fascia H. Il medicinale è soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP) .
La Determina n. 589/2016 prevede inoltre:

- il riconoscimento dell'innovazione terapeutica;
- l'applicazione di un meccanismo prezzo/volume;
- l'attivazione di un registro di monitoraggio. Il registro per il melanoma avanzato per Keytruda è stato attivato il 12/05/2016.

TRATTAMENTO DEL MELANOMA AVANZATO

Si riportano gli altri farmaci autorizzati recentemente per il trattamento del melanoma avanzato (Tabella 1).

Tabella 1. Altri farmaci autorizzati recentemente per il trattamento del melanoma avanzato

Principio Attivo	Nome commerciale	Indicazione clinica	Posologia
vemurafenib	Zelboraf	monoterapia per pazienti con melanoma inoperabile o metastatico BRAF V600 +	960 mg (4 compresse da 240 mg) due volte/die
ipilimumab	Yervoy	trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti	3 mg/kg ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi
nivolumab	Opdivo	monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti	3 mg/kg ogni 2 settimane
pembrolizumab	Keytruda	in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico)	2 mg/kg ogni 3 settimane

STUDI CLINICI

Tre sono gli studi clinici che hanno valutato il farmaco nel trattamento del melanoma avanzato. Lo studio KEYNOTE 001 di Fase I-(II) ha arruolato 411 pazienti adulti, nei quali è stata valutato il tasso di risposta e la sicurezza e tollerabilità del farmaco. Mentre gli studi KEYNOTE 002 e KEYNOTE 006 sono stati gli studi di fase III presi in considerazione in sede registrativa. I due studi consideravano:

- diverse popolazioni di pazienti quali, rispettivamente, **pazienti pre-trattati con ipilimumab** e **pazienti ipilimumab-naïve**;
- differenti **trattamenti di confronto**, che sono stati, rispettivamente, chemioterapia citotossica secondo giudizio clinico e ipilimumab;
- differenti **dosaggi**. Nello studio KEYNOTE 002 le posologie valutate sono state: pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane e pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane. Mentre nello studio KEYNOTE 006 i dosaggi considerati sono stati: pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane, pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane;
- stessi **endpoint primari** quali la PFS e l'OS.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 01:56:43

Questi due studi hanno dimostrato il vantaggio **in termini di PFS e ORR** per pembrolizumab, sia rispetto alla chemioterapia sia rispetto ad ipilimumab. Lo studio KEYNOTE 002 non ha dimostrato un miglioramento significativo dell'OS rispetto a chemioterapia nei pazienti pretrattati. Tale beneficio è stato, invece, dimostrato nei pazienti naive a ipilimumab nello studio KEYNOTE 006.
Non sono emerse differenze significative tra i diversi dosaggi di pembrolizumab considerati negli studi clinici. Il dosaggio raccomandato in RCP è di 2 mg/kg ogni 3 settimane.
Nelle analisi per sottogruppi l'efficacia si è dimostrata indipendentemente dallo stato di BRAF e dall'espressione di PD-L1.
In maggiore dettaglio, dalla pubblicazione dello studio KEYNOTE 002 (Ribas et al. 2015) risulta che i tassi di sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi sono del 34% (CI 95% 24-41%) nel gruppo pembrolizumab 2 mg/kg, del 38% (CI 95% 31-45%) nel gruppo pembrolizumab 10 mg/kg e del 16% (CI 95% 10-22%) nel gruppo trattato con chemioterapia. I dati sull'OS sono stati ritenuti immaturi. Il limite prespecificato di superiorità (0.25%) non è stato raggiunto per nessun dosaggio di pembrolizumab. L'OS sarà stimata nuovamente una volta raggiunti 370 decessi tra i pazienti arruolati, come originariamente previsto nel protocollo dello studio.
Mentre dallo KEYNOTE 006 risulta alla seconda interim analysis (3 marzo 2015), dopo un follow up minimo di 12 mesi, una mortalità del 33% per i pazienti trattati con ogni 3 settimane, del 30% nei pazienti trattati ogni 2 settimane e del 40% nei pazienti trattati con ipilimumab. L'hazard ratio per l'OS risulta del 0.69 (CI 95% 0.52-0.90, p-value=0.0036) per pembrolizumab ogni 3 settimane vs. ipilimumab e del 0.63 (CI 95% 0.47-0.83, p-value=0.00052) per pembrolizumab ogni 2 settimane vs. ipilimumab. A seguito di questi risultati, si è deciso di togliere la cecità allo studio.
Il tasso di risposta (ORR) (Robert et al. 2015) è stato più elevato con pembrolizumab somministrato ogni 2 settimane (33.7% vs. 32.9% vs. 11.9%, p-value<0.001).
Sotto l'aspetto della sicurezza, nello studio KEYNOTE 002 sono stati registrati eventi avversi di grado 3-4 rispettivamente nell'11%, 14% e 26% dei pazienti. L'interruzione del trattamento a seguito di eventi avversi è stata registrata nell'8% dei pazienti trattati con pembrolizumab e nel 18% dei pazienti trattati con chemioterapia. Mentre il trattamento è stato definitivamente sospeso per AE rispettivamente nel 3%, 7% e 6% dei casi.
Nello studio KEYNOTE 006 gli eventi avversi di grado 3-5 erano meno frequenti nei gruppi di trattamento con pembrolizumab (13.3%-10.1% vs. 19.9%).

STUDI IN CORSO

Sono in corso studi per valutare pembrolizumab nel trattamento di diverse forme tumorali (mieloma multiplo, linfoma di Hodgkin, carcinoma polmonare non a piccole cellule, tumore uroteliale etc.). A marzo 2016, dal sito ClinicalTrials.gov risultano in corso 21 studi clinici di fase III.
Relativamente al melanoma si è in attesa dei risultati dello studio condotto per l'uso in adiuvante in pazienti ad alto rischio.

LINEE GUIDA

Le linee guida dell' European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 riportano pembrolizumab, nivolumab ed ipilimumab tra le opzioni di trattamento in prima e seconda linea per il melanoma metastatico.
Le linea guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2015 per il melanoma metastatico raccomandano per i pazienti affetti da melanoma inoperabile

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 01:56:43

o metastatico (stadio IIIc o IV) la valutazione dello stato di BRAF. Ipilimumab è indicato in seconda linea e in prima linea per i pazienti BRAF wild type. Il trattamento con chemioterapia è indicato dopo trattamento con farmaci BRAF inibitori (nella popolazione con mutazione BRAF V600) e/o dopo ipilimumab. Il pembrolizumab e il nivolumab sono citati e si accenna ai loro promettenti risultati. Le linee guida AIOM non sono aggiornate alle ultime evidenze cliniche disponibili. Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015 includono tra le opzioni di trattamento per il melanoma avanzato o metastatico:

- ipilimumab (categoria I);
- dabrafenib + trametinib (categoria I);
- nivolumab (categoria I);
- pembrolizumab (in pazienti selezionati).

AGENZIE DI HTA

Sia il NICE che lo Scottish Medicines Consortium (SMC) hanno valutato separatamente Keytruda a seconda che sia somministrato a pazienti naive o meno ad ipilimumab. Il NICE raccomanda per entrambe le popolazioni di pazienti con melanoma avanzato il trattamento con pembrolizumab, mentre lo SMC lo raccomanda solo nei pazienti naïve e solo a seguito di un Patient Access Scheme (PAS) capace di rendere costo-efficace il trattamento.
L'IQWIG ha valutato pembrolizumab. L'agenzia tedesca ha ritenuto dimostrato il beneficio in termini di sopravvivenza e di qualità di vita in particolare nei pazienti naive ad ipilimumab e senza mutazione BRAF V600.

IMPATTO ECONOMICO

Da Determina n. 589/2016 risulta per la formulazione 50 mg un prezzo Ex Factory (EF) di € 1.899,17.
Da RCP il dosaggio consigliato di pembrolizumab è di 2 mg/kg somministrati per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane. Un paziente di 70 kg richiede 140 mg ogni 3 settimane, per cui il costo di un singolo ciclo di terapia, ai prezzi EF è pari a € 5.317,68.
Ai fini di un confronto dei costi terapia tra i trattamenti autorizzati recentemente per il trattamento del melanoma multiplo l'approccio considerato migliore è di stimare il costo terapia a 6 mesi, al fine di dare evidenza delle differenze esistenti nella frequenza delle somministrazioni.

RACCOMANDAZIONE

Il farmaco viene inserito nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero. Data la presenza sul mercato e nel Prontuario di altri farmaci con indicazione autorizzata per il melanoma avanzato si procederà ad una loro valutazione congiunta. L'obiettivo è compararne i vantaggi addizionali ed i relativi costi associati. In tale valutazione verranno coinvolti anche i clinici prescrittori al fine di condividere i criteri adottati per la selezione dei pazienti da destinare ai trattamenti alternativi. L'intento è di razionalizzare il Prontuario Terapeutico Ospedaliero per una categoria di farmaci ad elevato costo e che rispondono a bisogni di cura innegabili.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.4 Thu, 10 Jul 2025, 01:56:43

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Dummer et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. Journal of Translational Medicine 2015;13(Suppl 1):O5.
2. EMA. Assessment report. Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/0000. 21 May 2015. EMA/444458/2015.
3. IQWIG. Pembrolizumab –Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports – Commission No. A15-33.
4. NICE. Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab. Technology appraisal guidance. Published: 7 October 2015. Disponibile online all'indirizzo http://nice.org.uk/guidance/ta357
5. NICE. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab Technology appraisal guidance. Published: 25 November 2015. Disponibile online all'indirizzo, http://nice.org.uk/guidance/ta366
6. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD, Cranmer LD, Blank CU, O'Day SJ, Ascierto PA, Salama AK, Margolin KA, Loquai C, Eigentler TK, Gangadhar TC, Carlino MS, Agarwala SS, Moschos SJ, Sosman JA, Goldinger SM, Shapira-Frommer R, Gonzalez R, Kirkwood JM, Wolchok JD, Eggermont A, Li XN, Zhou W, Zernhelt AM, Lis J, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16(8):908-18.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;372(26):2521-32.
8. Scottish Medicines Agency. Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) SMC No. (1086/15). Disponibile online all'indirizzo, https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1086_15_pembrolizumab_Keytruda/pembrolizumab_Keytruda_Untreated
9. Scottish Medicines Agency. Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) SMC No. (1087/15). Disponibile online all'indirizzo, https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1087_15_pembrolizumab_Keytruda/pembrolizumab_Keytruda_Treated