

MONOGRAFIA
SINTESI

PEMBROLIZUMAB (Keytruda®)
Carcinoma polmonare NSCLC I LINEA

A CURA DELLA COMMISSIONE ONCOLOGICA REGIONALE

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Indicazione autorizzata: 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 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK (AIFA giugno 2017).

L'indicazione è analoga a quella di FDA (maggio 2017), pur se quest'ultima precisa che la valutazione dell'espressione PD-L1 deve essere determinata attraverso un test approvato da FDA.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati (da analisi ad interim) dello studio KEYNOTE 024, uno studio multicentrico, randomizzato, OPEN LABEL, di fase III, in cui 305 pazienti con NSCLC avanzato, EGFR ed ALK negativo, non pretrattati per malattia metastatica, con PD-L1 TPS $\geq 50\%$ sono stati randomizzati 1:1 a pembrolizumab (dose fissa 200mg ogni 3 settimane per 35 cicli, equivalenti a 2 anni di trattamento) o chemioterapia a base di platino a scelta dell'investigatore per 4-6 cicli.

I criteri di inclusione nello studio erano molto stringenti: lo studio includeva, ad esempio, solo pazienti negativi a EGFR ed ALK, con ECOG PS 0-1 e con almeno 3 mesi di aspettativa di vita, con adeguata funzionalità d'organo (es. CrCl ≥ 60 mL/min). Tra i criteri di esclusione vi erano: pazienti con terapia sistemica con glucocorticoidi o altri trattamenti immunosoppressivi in atto; con presenza di metastasi cerebrali non trattate; con malattie autoimmuni attive per le quali era stato effettuato un trattamento sistemico nei precedenti due anni; con malattia polmonare interstiziale attiva; con storia di polmoniti per le quali erano stati somministrati glucocorticoidi.

L'età mediana dei pazienti era di 65 anni.

Lo studio è stato interrotto anticipatamente. La PFS (endpoint primario) mediana osservata è stata di 10.3 mesi nel braccio pembrolizumab e 6 mesi nel braccio chemioterapia (HR 0.50; 95% CI 0.37–0.68), pari ad un guadagno di 4.3 mesi nel braccio pembrolizumab. La percentuale stimata di pazienti vivi senza progressione a 6 mesi è stata del 62.1% nel braccio pembrolizumab e 50.3% nel braccio chemioterapia. La sopravvivenza mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due gruppi di trattamento. L'OS era significativamente più lunga nel gruppo pembrolizumab rispetto alla chemioterapia (hazard ratio di decesso: 0.60; 95% CI, 0.41 - 0.89; P = 0.005). Il tasso di risposte obiettive, valutato secondo i criteri RECIST 1.1, è stato del 44.8% pembrolizumab e 27.8% nel gruppo chemioterapia.

Non vengono forniti dati sulla efficacia e sicurezza del farmaco nel sottogruppo di pazienti di età superiore a 70 anni.

Avevano avuti eventi avversi il 73.4% del gruppo pembrolizumab e il 90% del gruppo chemioterapia, mentre la percentuale di pazienti con eventi avversi di grado 3 o superiore era stata rispettivamente del 26,6% e 53.3%. Gli eventi avversi che hanno portato ad interruzione del trattamento si sono verificati nel 5,2% e 6 % rispettivamente. Gli eventi avversi immuno-mediati (inclusa polmonite) si sono verificati più frequentemente nel braccio pembrolizumab (9,7% di grado ≥ 3).

Non sono disponibili studi di confronto pembrolizumab vs nivolumab in prima linea per questi pazienti.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

CADTH-Canada (Agosto 2017): la Commissione pERC conclude che il farmaco al prezzo sottomesso non può essere ritenuto costo-efficace rispetto alla chemioterapia a base di platino, e ne raccomanda il rimborso a patto che la costo-efficacia sia sostanzialmente migliorata. Il rimborso dovrebbe essere limitato ai pazienti con buon performance status.

NICE-UK (giugno 2017): raccomanda l'uso del farmaco come una opzione in prima linea per NSCLC metastatico PD-L1-positivo negli adulti, solo se il tumore esprime una proporzione (TPS) di PD-L1 almeno

del 50% e in assenza di mutazioni EGFR /ALK, per un massimo di 2 anni, in assenza di progressione e se sono seguite le condizioni previste dal “managed access agreement” per il pembrolizumab.

SMC-Scozia (giugno 2017): approva con restrizioni (restrizione: il trattamento non deve superare i due anni) l’uso del farmaco in monoterapia per la prima linea di trattamento di NSCLC metastatico in adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un TPS $\geq 50\%$ in assenza di mutazioni EGFR o ALK. La raccomandazione è condizionata al mantenimento del Patient Access Scheme per il NHS Scotland.

HAS-Francia (maggio 2017): la Commissione per la Trasparenza considera che Keytruda apporti un beneficio clinico aggiuntivo moderato (ASMR III) in rapporto alla bi-terapia a base di platino in prima linea di trattamento del NSCLC metastatico con espressione PD-L1 (TPS) $\geq 50\%$ e che non presentano mutazioni EGFR o ALK.

Panel GREFO della Regione Emilia-Romagna (Determinazione del 1/8/2017) formula due raccomandazioni:

- “Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EFGR o per ALK pembrolizumab, in prima linea di terapia, deve essere utilizzato.”
- “Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EFGR o per ALK la doppietta chemioterapica a base di platino in prima linea di terapia, NON deve essere utilizzata.”

Stima dell’impatto economico a livello regionale

Il costo del trattamento dei pazienti con Carcinoma polmonare NSCLC I LINEA con pembrolizumab è di circa €59.600. Pertanto l’impatto sul budget regionale considerando una stima di 150 pazienti l’anno è di circa €6.300.00 rispetto a carboplatino + pemetrexed e di circa €8.800.000 rispetto a cisplatino + gemcitabina considerando 10 mesi di terapia.

I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2 PARERE RELATIVO ALL’UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza delle opzioni terapeutiche di prima linea per i pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, tenendo in considerazione LG europee ed internazionali, unitamente a report di HTA e al parere degli esperti, la Commissione valuta come proponibile l’utilizzo nella prima linea di trattamento di Pembrolizumab in monoterapia in pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, il cui tumore esprima PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ e in assenza di mutazione attivante di EGFR o riarrangiamento del gene ALK e che presentino caratteristiche simili a quelli inclusi nel trial registrativo (ad esempio PS ECOG 0 – 1, almeno 3 mesi di aspettativa di vita, senza trattamenti immunosoppressivi in atto o malattie autoimmuni attive trattate nei due anni precedenti, con adeguata funzionalità d’organo (es. CrCl ≥ 60 mL/min), senza metastasi cerebrali non trattate).

Nei pazienti con le caratteristiche sopra elencate e che abbiano inoltre un’età superiore a 70 anni si raccomanda che l’uso di pembrolizumab venga valutato nel singolo caso, tenendo in considerazione anche altre variabili quali: eventuali comorbidità, quadro clinico e PS, dal momento che l’efficacia e la sicurezza del farmaco in questo specifico sottogruppo di pazienti non è nota.