

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: Keytruda (pembrolizumab)**

**Indicazione:** KEYTRUDA, in associazione ad axitinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato negli adulti

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>Commento:</b>		
<p><i>Per il trattamento del carcinoma a cellule renali, indipendentemente dal rischio prognostico, sono autorizzate e rimborsate diverse opzioni terapeutiche, tra cui sunitinib e pazopanib, che hanno avuto un impatto, sebbene limitato, su PFS e OS. Recentemente, inoltre, è stato rimborsato cabozantinib nei pazienti a rischio intermedio e poor, con beneficio dimostrato esclusivamente in PFS. Si riconosce pertanto la necessità di nuove terapie che possano mostrare un'efficacia maggiore su PFS/OS e si ritiene che il bisogno terapeutico nel setting in oggetto sia moderato.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente	O

	rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<p><i>Keytruda in associazione ad axitinib ha dimostrato di incrementare in maniera statisticamente significativa la Progression Free Survival (PFS) e l'Overall Survival (OS) nella popolazione ITT. Alla seconda interim analysis (Clinical Study Report, MK3475-426 CSR -IA2), l'associazione ha determinato una riduzione del rischio di morte (HR 0.68, 95% CI, 0.55-0.85) rispetto a sunitinib, con una OS mediana non raggiunta nel braccio sperimentale e di 35,7 mesi nel braccio sunitinib. L'associazione pembrolizumab+axitinib ha determinato una riduzione del rischio di progressione o morte del 29% (HR 0.71, 95% CI, 0.60-0.84,) rispetto a sunitinib con una PFS mediana di 15.4 mesi (95%CI, 12.7-18,9) vs 11.1 mesi (95%CI,9,1-12.5). Si segnala, tuttavia, che nel sottogruppo a prognosi favorevole non è stata ottenuta una differenza statisticamente significativa in termini di PFS e si è verificato un numero esiguo di eventi in termini di OS. Per tale ragione, sulla base delle evidenze disponibili, la maggiore efficacia è stata dimostrata solo in alcune sottopopolazioni di pazienti, e il valore terapeutico aggiunto può essere considerato moderato.</i></p>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b>		
<i>(Vedi tabella GRADE allegata)</i>		
<b>ALTA</b>		<b>O</b>
<b>MODERATA</b>		<b>X</b>
<b>BASSA</b>		<b>O</b>
<b>MOLTO BASSA</b>		<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<p><i>Le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione in oggetto derivano da un trial clinico randomizzato in aperto a cui si applica un downgrading per validità interna (impossibilità di valutare il contributo dei singoli farmaci rispetto all'associazione).</i></p>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<b>Riconoscimento dell'innovatività:</b>		
<p>In considerazione del riscontro di un bisogno terapeutico moderato, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove moderata, si ritiene che possa essere riconosciuta l'innovatività condizionata a Keytruda in questa indicazione.</p>		

Data: CTS, luglio 2020

Domanda: Keytruda in associazione ad axitinib rispetto a sunitinib per il carcinoma renale avanzato o metastatico in prima linea

Setting: mRCC in prima linea

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Keytruda in associazione ad axitinib	sunitinib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall Survival (follow up: mediana 27 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product method)

1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	142/432 (32.9%)	178/429 (41.5%)	<b>HR 0.68</b> (0.55 a 0.85)	<b>109 meno per 1.000</b> (da 160 meno a 49 meno)	 MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---	---------

Progression Free Survival (follow up: mediana 27 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product method)

1	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	264/432 (61.1%)	281/429 (65.5%)	<b>HR 0.71</b> (0.60 a 0.84)	<b>125 meno per 1.000</b> (da 183 meno a 64 meno)	 MODERATA	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---	---------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Spiegazioni

a. Rini BI et al NEJM 2019, EPAR EMA, Clinical Study Report (MK3475-426 CSR -IA2)

b. Si applica un downgrading per validità interna, in quanto il disegno dello studio non permette di valutare il contributo dei singoli farmaci rispetto all'associazione