

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: KEYTRUDA (pembrolizumab)

Indicazione: in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico, è indicato nel trattamento di adulti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	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
MODERATO	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
SCARSO	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
ASSENTE	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
<p>Commento:</p> <p><i>Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta il 15-20% di tutti i tumori mammari e in più del 60% dei casi è diagnosticato in stadio II e III. Questo sottotipo rappresenta a oggi la forma più aggressiva di carcinoma mammario e ha un tasso di recidiva a distanza a 3 anni del 30-35% e un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 77%; il trattamento nei pazienti definite ad alto rischio (stadi II-III) si basa su una strategia combinata che include chirurgia e radioterapia, con l'aggiunta di chemioterapia neoadiuvante. I trattamenti standard neoadiuvanti sono il regime a base di antracicline (adriamicina o epirubicina + ciclofosfamide, AC/EC) con uso sequenziale di taxani, per 12-24 settimane, con tasso del 30%-40% dei pazienti con TNBC raggiunga una pCR con l'uso di chemioterapia a base di antracicline e taxani. Il trattamento AC/EC somministrato come regime dose-dense ogni 2 settimane ha dimostrato un impatto sulla sopravvivenza libera da recidive, seno-specifica e globale.</i></p> <p><i>Vari studi hanno evidenziato come l'aggiunta di un trattamento a base di platino nel trattamento neoadiuvante TNBC permetta di raggiungere un maggior tasso di risposta patologica completa (pCR), pur in mancanza di evidenze tali da evidenziare una differenza in sopravvivenza.</i></p> <p><i>Nei pazienti con TNBC che non hanno raggiunto la pCR dopo chemioterapia neoadiuvante standard, può essere presa in considerazione la capecitabina nel post-operatorio (Linee guida NCCN, ESMO 2019 AIOM 2021), che nello studio CreateX ha comportato una riduzione relativa di rischio di recidiva del 42% e del rischio di morte del 48% rispetto al controllo rappresentato da altri schemi di chemioterapia.</i></p> <p><i>Poiché la strategia terapeutica attualmente utilizzata per la specifica indicazione ha impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico può essere considerato MODERATO.</i></p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		

MASSIMO	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
IMPORTANTE	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
MODERATO	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
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

L'evidenza a supporto di pembrolizumab in questa indicazione è lo studio Keynote 552, uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, che valuta l'efficacia e la tollerabilità di pembrolizumab in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della differenza del tasso di pCR alla sua analisi primaria pre-specificata (n=602), i tassi di pCR erano del 64,8 % (IC 95 %: 59,9 %, 69,5 %) nel braccio pembrolizumab e del 51,2 % (IC 95 %: 44,1 %, 58,3 %) nel braccio placebo, con una differenza tra i bracci di trattamento del 13,6 % (IC 95 %: 5,4 %, 21,8 %; p-value 0,00055). Lo studio ha dimostrato anche un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da eventi (EFS) alla sua analisi pre-specificata, con mediana non raggiunta.

Al momento dell'analisi dell'EFS, i risultati della sopravvivenza globale (OS) non erano ancora maturi (45 % degli eventi richiesti per l'analisi finale) e non statisticamente significativi.

Pertanto, poiché il beneficio è stato dimostrato esclusivamente per la EFS, endpoint surrogato della OS ed esclusivamente nel sottogruppo di pazienti che non hanno ottenuto una risposta completa, il valore terapeutico aggiunto di pembrolizumab nell'indicazione approvata è da considerarsi MODERATO.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio randomizzato con l'applicazione di due downgrading per distorsione (disegno dello studio) ed imprecisione (mediane non raggiunte dell'endpoint primario EFS e secondario OS). Pertanto, la qualità delle prove è da considerarsi BASSA.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Non si può riconoscere l'innovatività a pembrolizumab in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze bassa.

Domanda: **PEMBROLIZUMAB IN ASSOCIAZIONE A CHT NEOADIUVANTE E CONTINUATO IN MONOTERAPIA IN ADIUVANTE rispetto a PLACEBO**Setting: **TNBC LOCALMENTE AVANZATO O IN FASE INIZIALE AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA**

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PEMBROLIZUMAB IN ASSOCIAZIONE A CHT NEOADIUVANTE E CONTINUATO IN MONOTERAPIA IN ADIUVANTE	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

OVERALL SURVIVAL alla IA4 (follow up: mediana 39.1 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	80/784 (10.2%)	55/390 (14.1%)	HR 0.72 (0.52 a 1.02)	4 meno per 100 (da 7 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
--------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	-----------------------	-------------------------------------	---------------	---------

RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA (valutato con: incidenza cumulativa alla IA2)

^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	428/669 (64.0%)	182/333 (54.7%)	differenza relativa 13.6 (5.4 a 21.8)	-- per 100 (da -- a --)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
--------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------------	-------------------------	------------------	------------

EVENT FREE SURVIVAL alla IA4 (follow up: mediana 39.1 mesi; valutato con: Kaplan-Meier product limit estimate)

^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	123/784 (15.7%)	93/390 (23.8%)	HR 0.63 (0.48 a 0.82)	8 meno per 100 (da 12 meno a 4 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
--------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	----------------	-----------------------	--------------------------------------	---------------	---------

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- Schmid P et al. KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):556-567
- L'assenza di ri-randomizzazione dopo chirurgia non permette di definire il contributo di pembrolizumab sugli esiti di EFS e OS, né di correlare l'impatto osservato del miglioramento della pCR con l'esito di EFS; pertanto con questo disegno dello studio non è possibile definire se pembrolizumab sia necessario in entrambi i setting neoadiuvante/adiuvante
- Le mediane non sono state raggiunte in entrambi i bracci di trattamento