



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/557386/2022
EMA/H/C/003820

Keytruda (*pembrolizumab*)

Sintesi di Keytruda e perché è autorizzato nell'Unione europea (UE)

Cos'è Keytruda e per cosa si usa?

Keytruda è un medicinale antitumorale usato per il trattamento di:

- melanoma, un cancro della cute;
- cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC), un tipo di cancro del polmone;
- linfoma di Hodgkin classico, un cancro dei globuli bianchi;
- cancro uroteliale, un cancro della vescica e del tratto urinario;
- un cancro del collo e della testa, noto come carcinoma a cellule squamose del capo e del collo (HNSCC);
- carcinoma a cellule renali (un tipo di cancro del rene);
- cancro esofageo (cancro della gola o dell'esofago), compreso un tipo di cancro alla giunzione tra l'esofago e lo stomaco;
- un tipo di cancro della mammella chiamato cancro della mammella triplo negativo;
- carcinoma dell'endometrio (cancro del rivestimento dell'utero);
- cancro della cervice;
- le seguenti forme di cancro, descritte come "con alta instabilità dei microsatelliti" (MSI-H) o "da deficit del mismatch repair" (dMMR) localizzate nel:
 - cancro di colon e retto (un cancro del colon o del retto, la parte bassa dell'intestino);
 - carcinoma dell'endometrio (un cancro del rivestimento dell'utero);
 - cancro dello stomaco, cancro dell'intestino tenue, cancro biliare (cancro dei dotti biliari o della colecisti).

Keytruda è principalmente usato negli adulti per forme di cancro in stadio avanzato, che si sono diffuse o che si sono rimanifestate, non rispondono ad altri trattamenti o non possono essere asportati

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



mediante intervento chirurgico. Keytruda è anche utilizzato nei bambini di età pari o superiore a 3 anni affetti da linfoma di Hodgkin classico, e in adolescenti di età pari o superiore a 12 anni affetti da melanoma. In alcune forme di cancro, viene somministrato unicamente a pazienti i cui tumori producono livelli definiti di una proteina denominata PD-L1 o sono determinati per essere MSI-H o dMMR.

Keytruda è altresì utilizzato per impedire recidive a seguito di un intervento chirurgico per l'asportazione del melanoma o del carcinoma a cellule renali (terapia adiuvante).

Per il cancro esofageo, il cancro della cervice e il cancro della mammella triplo negativo, Keytruda è usato in associazione a chemioterapia o ad altri medicinali antitumorali. In alcuni pazienti affetti da cancro della mammella triplo negativo Keytruda può essere somministrato prima di un intervento chirurgico (trattamento neoadiuvante) e dopo di esso (trattamento adiuvante). Per l'NSCLC, l'HNSCC, il carcinoma dell'endometrio e il carcinoma a cellule renali può essere usato in monoterapia o in associazione ad altri medicinali antitumorali. Per le altre forme di cancro, Keytruda è utilizzato esclusivamente in monoterapia.

Keytruda contiene il principio attivo pembrolizumab.

Come si usa Keytruda?

Keytruda è somministrato per infusione (goccia a goccia) in vena. La dose per gli adulti è di 200 mg ogni tre settimane o di 400 mg ogni sei settimane. La dose di Keytruda nei bambini e negli adolescenti è di 2 mg per kg di peso corporeo, fino a un massimo di 200 mg.

In caso di comparsa di determinati effetti indesiderati il medico può rinviare la somministrazione o, se tali effetti sono gravi, interrompere del tutto il trattamento. Le prove per verificare i livelli dello stato del tumore PD-L1 o MSI-H/dMMR sono in alcuni casi necessari prima dell'inizio del trattamento.

Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica e il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nel trattamento del cancro. Per maggiori informazioni sull'uso di Keytruda, vedere il foglio illustrativo o contattare il medico o il farmacista.

Come agisce Keytruda?

Il principio attivo di Keytruda, pembrolizumab, è un anticorpo monoclonale, ossia una proteina concepita per riconoscere e bloccare un recettore ("bersaglio") denominato PD-1. Taluni tipi di cancro sono in grado di produrre una proteina (PD-L1) che si lega al PD-1 per bloccare l'attività di determinate cellule del sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo), impedendo loro di attaccare il cancro. Bloccando il PD-1, pembrolizumab impedisce al cancro di disattivare tali cellule immunitarie, aumentando così la capacità del sistema immunitario di distruggere le cellule del cancro stesso.

Quali benefici di Keytruda sono stati evidenziati negli studi?

Melanoma (cancro della cute)

Keytruda può tardare il peggioramento del melanoma e migliorare la sopravvivenza. Dai risultati di uno studio condotto su 540 pazienti affetti da melanoma trattato in precedenza è emerso che, a distanza di 2 anni dall'avvio del trattamento, la malattia non era peggiorata nel 16 % dei pazienti trattati con Keytruda rispetto a meno dell'1 % dei pazienti trattati con chemioterapia.

Un secondo studio ha esaminato 834 pazienti con melanoma ai quali era stato somministrato Keytruda o un altro medicinale, ipilimumab. I pazienti trattati con Keytruda sono sopravvissuti fino a 5,6 mesi senza progressione della malattia rispetto ai 2,8 mesi dei pazienti trattati con ipilimumab. Inoltre, fino

al 74 % dei pazienti trattati con Keytruda è sopravvissuto almeno 12 mesi dall'inizio del trattamento rispetto al 59 % di quelli che assumevano ipilimumab.

Un terzo studio condotto su 1 019 pazienti che avevano subito un intervento chirurgico e che erano ad alto rischio di recidiva ha messo a confronto Keytruda e placebo (un trattamento fittizio). Dopo un anno e mezzo, il 72 % dei pazienti che aveva ricevuto Keytruda non presentava segni della malattia, rispetto al 54 % dei pazienti a cui veniva somministrato placebo.

Un altro studio ha messo a confronto Keytruda con un placebo in 976 pazienti che non erano stati sottoposti a precedenti trattamenti e avevano subito un intervento chirurgico per l'asportazione del tumore. Dopo 14,3 mesi di trattamento, l'11 % dei pazienti trattati con Keytruda aveva avuto una recidiva del cancro o era deceduto, rispetto a circa il 17 % di quelli cui era stato somministrato un placebo.

Data la similarità del melanoma negli adolescenti e negli adulti, si prevede che Keytruda sia efficace negli adolescenti allo stesso modo in cui lo è negli adulti. I dati ottenuti negli studi su adulti si applicano quindi anche agli adolescenti

Cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

Keytruda è anche efficace nel ritardare il peggioramento della malattia e nel migliorare il tempo di sopravvivenza dei pazienti affetti da NSCLC in cui i test sono risultati positivi relativamente alla proteina PD-L1.

In uno studio su circa 1 000 pazienti trattati in precedenza si sono osservati tempi di sopravvivenza più lunghi con Keytruda da solo (circa 11 mesi) che con un altro medicinale antitumorale denominato docetaxel (circa otto mesi). Il periodo durante il quale la malattia non è peggiorata è stato di circa quattro mesi per entrambi i trattamenti. Keytruda è risultato più efficace nel trattamento di pazienti i cui test relativi alla proteina PD-L1 sono risultati altamente positivi: questi pazienti sono vissuti in media per 15 mesi, di cui cinque senza peggioramento della malattia.

In un secondo studio sul cancro del polmone condotto su 305 pazienti non trattati in precedenza i cui tumori sono risultati altamente positivi nei test relativi alla proteina PD-L1, quelli trattati con Keytruda sono vissuti in media per dieci mesi senza peggioramento della malattia, rispetto ai sei mesi dei pazienti sottoposti a chemioterapia a base di platino.

Keytruda è anche efficace nel trattamento combinato di un tipo di NSCLC noto come cancro "non squamoso", in base al tipo di cellule tumorali coinvolte. In uno studio condotto su 616 pazienti con NSCLC non squamoso che si era diffuso, il 69 % di quelli trattati con Keytruda associato a pemetrexed e chemioterapia a base di platino era vivo dopo 11 mesi, rispetto a meno della metà dei pazienti trattati soltanto con pemetrexed e chemioterapia a base di platino. Inoltre, i pazienti trattati con Keytruda sono vissuti in media per 8,8 mesi senza un peggioramento della malattia rispetto ai 4,9 mesi dei pazienti non trattati con tale medicinale.

In un ulteriore studio condotto su 559 pazienti con NSCLC "squamoso" che si era diffuso, i pazienti a cui veniva somministrato Keytruda in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel sono vissuti in media per 15,9 mesi rispetto agli 11,3 mesi per i pazienti trattati con carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel. I pazienti del gruppo di Keytruda sono vissuti in media per sei mesi senza un peggioramento della malattia, rispetto a 4,8 mesi per i pazienti nel gruppo del placebo.

Linfoma di Hodgkin

Keytruda elimina parzialmente o completamente le cellule tumorali nel linfoma di Hodgkin classico che non è regredito o si è ripresentato dopo un precedente trattamento.

In uno studio principale su 210 pazienti adulti, con Keytruda si è avuta remissione (clearing) parziale o completa del cancro nel 71 % dei pazienti; nel 28 % la remissione è stata completa, nel senso che non avevano più alcun segno della malattia. La durata media della sopravvivenza dei pazienti senza peggioramento della malattia è stata di circa 14 mesi.

Un altro studio principale condotto su 304 adulti ha evidenziato che Keytruda era efficace anche nei pazienti che erano stati sottoposti a trapianto di cellule staminali e in quelli che avevano seguito altri due trattamenti e che non erano in grado di sottoporsi a un trapianto di cellule staminali. In questo studio i pazienti che hanno assunto Keytruda sono sopravvissuti in media 13 mesi senza peggioramento della malattia, rispetto a circa otto mesi per i pazienti trattati con brentuximab vedotin. Dai dati ottenuti da uno studio sui bambini si evidenzia che il medicinale potrebbe essere efficace anche in questa fascia di età.

Cancro uroteliale

Keytruda migliora la sopravvivenza dei pazienti con cancro uroteliale. Uno studio ha esaminato 542 pazienti precedentemente trattati con medicinali a base di platino ai quali era stato somministrato Keytruda o un altro medicinale antitumorale scelto dal medico (paclitaxel, docetaxel o vinflunina). I pazienti trattati con Keytruda sono vissuti in media all'incirca dieci mesi rispetto a circa sette mesi con gli altri medicinali antitumorali. Keytruda non ha ritardato il peggioramento della malattia rispetto agli altri medicinali antitumorali (il tempo di peggioramento della malattia è stato rispettivamente di due e tre mesi).

In un secondo studio, condotto su 370 pazienti che non potevano essere trattati con medicinali a base di cisplatino, Keytruda ha prodotto una remissione (clearing) parziale o completa del cancro in 108 pazienti (29 %); in 30 di essi (8 %) la remissione è stata completa, nel senso che non avevano più alcun segno della malattia.

Cancro del collo e della testa

Keytruda è inoltre efficace nel migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma a cellule squamose del capo e del collo (HNSCC) che si è diffuso o si è ripresentato. In uno studio condotto su 495 pazienti, i pazienti trattati con Keytruda che avevano livelli elevati di PD-L1 sono vissuti in media 11,6 mesi, mentre quelli trattati con medicinali antitumorali standard sono vissuti per 6,6 mesi.

Un altro studio condotto su 882 pazienti con HNSCC ha evidenziato che Keytruda, da solo o in associazione a chemioterapia a base di platino e 5-fluorouracile (5-FU), è efficace nel prolungare la vita dei pazienti quando i test per l'HNSCC riscontrano un determinato livello di PD-L1. I pazienti che assumevano Keytruda in associazione sono vissuti in media 13,6 mesi rispetto a 10,4 mesi per i pazienti soggetti ad altri trattamenti standard. Inoltre, i pazienti che assumevano Keytruda da solo sono vissuti in media 12,3 mesi rispetto a 10,3 mesi per i pazienti che hanno seguito altri trattamenti standard.

In questo studio, la malattia non è peggiorata per 5,1 mesi in media nei pazienti che hanno assunto l'associazione con Keytruda, per 3,2 mesi nei pazienti che hanno assunto Keytruda da solo e per 5,0 mesi nei pazienti soggetti ad altri trattamenti standard.

Cancro del rene

In uno studio condotto su 861 pazienti con carcinoma a cellule renali, i pazienti ai quali è stato somministrato Keytruda in associazione a un medicinale già autorizzato per tale affezione (axitinib) sono vissuti per circa 15 mesi senza peggioramento della malattia, rispetto a 11 mesi per i pazienti soggetti a trattamento con un altro medicinale per il carcinoma a cellule renali (sunitinib), che è stato

usato come trattamento di controllo. Keytruda è inoltre efficace nel migliorare la sopravvivenza di pazienti affetti da cancro a cellule renali. Dopo 18 mesi, l'81 % dei pazienti trattati con l'associazione di Keytruda e axitinib era in vita, rispetto al 71 % di quelli trattati con sunitinib.

Un altro studio, che ha coinvolto 1 069 pazienti, affetti da carcinoma a cellule renali, ha confrontato gli effetti di Keytruda o everolimus in abbinamento con lenvatinib con quelli di sunitinib. In questo studio, i pazienti del gruppo costituito da Keytruda in abbinamento a lenvatinib hanno vissuto per circa 24 mesi senza peggioramento della malattia, mentre quelli del gruppo costituito da sunitinib hanno vissuto per nove mesi senza riscontrare peggioramenti.

Un terzo studio ha esaminato l'effetto di Keytruda dopo un intervento chirurgico in 994 pazienti a maggior rischio di recidiva del cancro. Dopo un anno la probabilità di sopravvivenza senza ricomparsa della malattia era dell'86 % per i pazienti trattati con Keytruda rispetto al 76 % dei pazienti che ricevevano un placebo. Dopo due anni, tali percentuali corrispondevano al 77 % per i pazienti trattati con Keytruda e al 68 % per i pazienti a cui veniva somministrato un placebo.

Cancro esofageo

Uno studio principale condotto su 749 pazienti affetti da cancro esofageo in stadio avanzato o metastatico, ha messo a confronto Keytruda abbinato a chemioterapia e un placebo abbinato a chemioterapia.

Il trattamento con Keytruda è stato particolarmente benefico per i pazienti il cui cancro era caratterizzato da elevati livelli di PD-L1. Tra questi pazienti, quelli trattati con Keytruda hanno vissuto in media per circa 14 mesi, mentre quelli sottoposti a placebo hanno vissuto per nove mesi. In aggiunta, quelli del gruppo in trattamento con Keytruda hanno vissuto per otto mesi senza un peggioramento della malattia, rispetto ai sei mesi di quelli appartenenti al gruppo del placebo.

Cancro della mammella triplo negativo

Uno studio principale condotto su 1 174 pazienti con cancro della mammella triplo negativo a elevato rischio ha confrontato gli effetti della somministrazione di Keytruda prima di un intervento chirurgico (trattamento neoadiuvante) e dopo di esso (trattamento adiuvante) con gli effetti della somministrazione di placebo prima e dopo il predetto intervento. Tutti i pazienti che hanno preso parte allo studio, il cui cancro era localmente avanzato e a rischio di recidiva, sono anche stati sottoposti a chemioterapia prima dell'intervento. Il risultato è stato che il 64 % dei pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante con Keytruda non mostrava segni di tumore invasivo nel tessuto mammario asportato durante l'intervento chirurgico rispetto al 55 % dei pazienti sottoposti a placebo. In aggiunta, dopo 24 mesi la probabilità di sopravvivenza senza ricomparsa della malattia era dell'88 % nei pazienti cui era stato somministrato Keytruda sotto forma di trattamento neoadiuvante e adiuvante, rispetto all'81 % dei pazienti sottoposti a placebo.

Un altro studio principale ha messo a confronto Keytruda abbinato a chemioterapia con placebo e chemioterapia in 847 pazienti precedentemente affetti da cancro della mammella triplo negativo non trattato in passato che non poteva essere rimosso mediante intervento chirurgico o si era diffuso. Tra i pazienti con elevati livelli di PD-L1, quelli nel gruppo di Keytruda hanno vissuto per quasi 10 mesi senza peggioramento della malattia, mentre quelli nel gruppo del placebo hanno vissuto per cinque mesi senza riscontrare peggioramenti. Quando lo studio ha preso in esame la sopravvivenza, gli appartenenti al gruppo di Keytruda hanno vissuto più a lungo, ossia 23 mesi rispetto a 16.

Carcinoma dell'endometrio

Uno studio condotto su 827 pazienti affetti da carcinoma dell'endometrio ha confrontato Keytruda in associazione a lenvatinib con trattamenti chemioterapici (doxorubicina o paclitaxel). I pazienti del gruppo di Keytruda hanno vissuto per circa sette mesi senza peggioramento della malattia, mentre i pazienti del gruppo della chemioterapia hanno vissuto per quasi quattro mesi senza peggioramento della malattia. In aggiunta, quando lo studio ha preso in esame la sopravvivenza, i pazienti del gruppo di Keytruda hanno vissuto per circa 18 mesi rispetto agli 11 mesi dei pazienti del gruppo della chemioterapia.

Cancro della cervice

Keytruda somministrato in associazione ad altri trattamenti antitumorali è efficace anche nei pazienti affetti da cancro della cervice che si è ripresentato dopo un precedente trattamento, o che si è diffuso ed è risultato positivo al test della proteina PDL-1.

I pazienti trattati con Keytruda, in abbinamento a chemioterapia, con o senza un altro medicinale antitumorale denominato bevacizumab, hanno vissuto in media 10,4 mesi senza progressione della malattia (273 pazienti), rispetto agli 8,2 mesi dei soggetti trattati solo con chemioterapia, con o senza bevacizumab (275 pazienti). In aggiunta, dai primi dati emersi dallo studio è risultato che i pazienti trattati con Keytruda hanno vissuto più a lungo di quelli che non hanno assunto il medicinale.

Forme di cancro MSI-H o dMMR

Uno studio principale ha confrontato Keytruda con il trattamento standard (inclusa la chemioterapia) in 307 pazienti affetti da cancro di colon e retto MSI-H o dMMR che si era diffuso e che non erano stati sottoposti ad alcun precedente trattamento per la sua cura. I pazienti trattati con Keytruda sono vissuti per circa 17 mesi senza peggioramento della malattia, rispetto agli otto mesi dei pazienti sottoposti a trattamenti standard.

Due studi aggiuntivi hanno esaminato l'effetto di Keytruda nei pazienti affetti da altre forme di cancro, MSI-H o dMMR, che si erano diffusi o si erano ripresentati dopo precedenti trattamenti. Tra i pazienti che hanno preso parte allo studio, 124 avevano un cancro di colon e retto, 83 un carcinoma endometriale, 51 un cancro dello stomaco, 27 un cancro dell'intestino tenue e 22 un cancro biliare.

La percentuale di pazienti le cui forme di cancro rispondevano al trattamento con Keytruda è stata di circa il 34 % nei pazienti affetti da cancro di colon e retto, del 51 % nei pazienti affetti da carcinoma endometriale, del 37 % nei pazienti affetti da cancro dello stomaco, del 56 % nei pazienti con cancro dell'intestino tenue e del 41 % nei pazienti affetti da cancro biliare.

Quali sono i rischi associati a Keytruda?

Gli effetti indesiderati di Keytruda sono correlati soprattutto all'attività del sistema immunitario, che può provocare l'infiammazione di organi e tessuti corporei, e possono essere gravi, sebbene si risolvano per la maggior parte con un trattamento adeguato o con l'interruzione di Keytruda. Gli effetti indesiderati più comuni di Keytruda somministrato da solo (che possono riguardare più di 1 persona su 5) sono stanchezza, nausea e diarrea. Gli effetti indesiderati più gravi sono stati reazioni immunitarie e reazioni gravi correlate all'infusione.

Ulteriori effetti indesiderati possono verificarsi quando Keytruda è usato in combinazione con altri medicinali antitumorali. Per l'elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Keytruda e delle relative limitazioni, vedere il foglio illustrativo.

Perché Keytruda è autorizzato nell'UE?

Keytruda è efficace nel migliorare la sopravvivenza o ritardare il peggioramento della malattia nei pazienti affetti da cancro in stadio avanzato o da cancro che si è diffuso o ripresentato o non può essere asportato mediante intervento chirurgico. In alcuni pazienti, i tumori devono produrre un certo livello di PD-L1 o devono essere determinati come MSH-I o dMMR affinché il medicinale sia efficace.

Keytruda è anche efficace nella prevenzione della ricomparsa del melanoma e del cancro del rene nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico, e migliora l'esito nei pazienti affetti da cancro della mammella triplo negativo trattati col medicinale prima e dopo l'intervento chirurgico.

Gli effetti indesiderati osservati con questo medicinale sono gestibili e simili a quelli di vari altri trattamenti contro il cancro.

L'Agenzia europea per i medicinali ha deciso che i benefici di Keytruda sono superiori ai rischi e che il suo uso può essere autorizzato nell'UE.

Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Keytruda?

La ditta che commercializza Keytruda fornirà ai pazienti un pacchetto informativo e una scheda di allerta per informarli sui rischi di potenziali effetti indesiderati correlati al sistema immunitario e fornire istruzioni su quando contattare il medico in caso di sintomi.

La ditta metterà altresì a disposizione i risultati definitivi degli studi su Keytruda a conferma dei benefici a lungo termine del medicinale. La ditta fornirà altresì risultati di studi per confermare l'efficacia di Keytruda nel trattamento del melanoma negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e nel trattamento di certi cancri MSI-H o dMMR (cancro gastrico, cancro biliare e cancro dell'intestino tenue). Inoltre, la ditta effettuerà analisi per capire meglio quali pazienti dovrebbero trarre i maggiori benefici dal trattamento con Keytruda.

Le raccomandazioni e le precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono osservare affinché Keytruda sia usato in modo sicuro ed efficace sono state riportate anche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali, i dati sull'uso di Keytruda sono costantemente monitorati. Gli effetti indesiderati riportati con Keytruda sono valutati attentamente e qualsiasi azione necessaria alla salvaguardia dei pazienti è intrapresa.

Altre informazioni su Keytruda

Keytruda ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'UE il 17 luglio 2015.

Ulteriori informazioni su Keytruda sono disponibili sul sito web dell'Agenzia:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda.

Ultimo aggiornamento della presente sintesi: 06-2022.