



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Keytruda (*pembrolizumab*)

Prezentare generală a Keytruda și motivele autorizării medicamentului în UE

Ce este Keytruda și pentru ce se utilizează?

Keytruda este un medicament împotriva cancerului folosit pentru a trata:

- melanomul, un tip de cancer de piele;
- cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC), un tip de cancer la plămâni;
- limfomul Hodgkin clasic, un cancer al globulelor albe;
- cancerul urotelial, un tip de cancer al vezicii urinare și al căilor urinare;
- un tip de cancer care afectează capul și gâtul, numit carcinom scuamos de cap și gât (HNSCC);
- carcinomul celular renal (un tip de cancer la rinichi);
- cancerul esofagian (cancer al esofagului sau al tubului care leagă cavitatea bucală de stomac), inclusiv un tip de cancer în jonțiunea dintre esofag și stomac;
- un tip de cancer de sân numit cancer de sân triplu negativ;
- carcinomul endometrial (cancer al mucoasei uterine);
- cancerul cervical (cancer de col uterin);
- următoarele tipuri de cancer descrise ca instabilitate microsatelitară mare (MSI-H) sau deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului (dMMR) situate în:
 - cancerul colorectal (cancer de colon sau de rect, partea inferioară a intestinului);
 - carcinomul endometrial (cancer al mucoasei uterine);
 - cancerul gastric (cancer la stomac), cancerul intestinului subțire, cancerul biliar (cancer al canalelor biliare sau al vezicii biliare).

Keytruda se utilizează în principal la adulți pentru cancerurile care sunt în stadiu avansat, s-au răspândit sau au recidivat, nu răspund la alte tratamente sau nu pot fi operate. Keytruda se utilizează, de asemenea, la copiii cu vârsta de cel puțin 3 ani, cu limfom Hodgkin clasic, și la adolescenți cu vârsta de

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



cel puțin 12 ani cu melanom. În unele tipuri de cancer, se administrează numai la pacienții la care tumorile produc anumite concentrații ale unei proteine numite PD-L1 sau care au fost stabilite ca fiind MSI-H sau dMMR.

Keytruda se utilizează și pentru a preveni recidiva cancerului după ce pacienții au fost operați pentru îndepărtarea melanomului sau a carcinomului celular renal (tratament adjuvant).

În cancerul esofagian, cancerul cervical și cancerul de sân triplu negativ, Keytruda se folosește în asociere cu chimioterapie sau cu alte medicamente împotriva cancerului. La unii pacienți cu cancer de sân triplu-negativ, Keytruda se poate administra înaintea operației (tratament neoadjuvant) și după operație (tratament adjuvant). În cancerul pulmonar non-microcelular, în carcinomul scuamos de cap și gât, în carcinomul endometrial și în carcinomul celular renal se poate folosi în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Pentru alte tipuri de cancer, Keytruda se folosește doar în monoterapie.

Keytruda conține substanța activă pembrolizumab.

Cum se utilizează Keytruda?

Keytruda se administrează prin perfuzie intravenoasă (picurare în venă). La adulți, doza este de 200 mg o dată la trei săptămâni sau de 400 mg o dată la șase săptămâni. Doza de Keytruda la copii și adolescenți este de 2 mg per kg de greutate corporală, până la cel mult 200 mg.

Medicul poate să amâne administrarea dozelor dacă apar anumite reacții adverse sau poate să oprească complet tratamentul dacă reacțiile adverse sunt grave. În unele cazuri, înainte de începerea tratamentului, sunt necesare analize pentru a verifica concentrația de PD-L1 sau statusul tumoral MSI-H/dMMR.

Medicamentul se poate obține numai pe bază de prescripție medicală, iar tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratamentul cancerului. Pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea Keytruda, citiți prospectul sau adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum acționează Keytruda?

Substanța activă din Keytruda, pembrolizumabul, este un anticorp monoclonal, o proteină concepută să recunoască un receptor („țintă”) numit PD-1 și să-l blocheze. Anumite tipuri de cancer pot produce o proteină (PD-L1) care se combină cu PD-1 și blochează activitatea anumitor celule ale sistemului imunitar (mecanismul natural de apărare al organismului), împiedicându-le să lupte împotriva cancerului. Prin blocarea receptorului PD-1, pembrolizumabul împiedică suprimarea activității acestor celule ale sistemului imunitar, mărin astfel capacitatea sistemului imunitar de a omorî celulele canceroase.

Ce beneficii a prezentat Keytruda pe parcursul studiilor?

Melanom (cancer de piele)

Keytruda poate întârzia agravarea melanomului și poate îmbunătăți durata de supraviețuire. Rezultatele dintr-un studiu efectuat la 540 de pacienți cu melanom tratați anterior au indicat că, după 2 ani de la începerea tratamentului, boala nu se agravase la 16 % din pacienții tratați cu Keytruda, față de mai puțin de 1 % din pacienții tratați cu chimioterapie.

Al doilea studiu a examinat 834 de pacienți cu melanom, care au primit fie Keytruda, fie alt medicament, ipilimumab. Pacienții tratați cu Keytruda au supraviețuit până la 5,6 luni fără ca boala să

se agraveze, față de 2,8 luni în cazul celor tratați cu ipilimumab. De asemenea, până la 74 % din pacienții tratați cu Keytruda au supraviețuit cel puțin 12 luni după începerea tratamentului, față de 59 % din pacienții care au primit ipilimumab.

Al treilea studiu, efectuat la 1 019 pacienți care fuseseră operați și la care riscul de recidivă a cancerului era mare, a comparat Keytruda cu placebo (un preparat inactiv). După un an și jumătate de tratament, 72 % din pacienții care primiseră Keytruda nu aveau încă semne de boală, față de 54 % din pacienții care primiseră placebo.

Un alt studiu a comparat Keytruda cu placebo la 976 de pacienți care nu primiseră tratamente anterioare și care au fost operați pentru îndepărtarea cancerului. După 14,3 luni de tratament, recidiva cancerului sau decesul s-a produs la 11 % din pacienții tratați cu Keytruda, față de aproximativ 17 % din cei tratați cu placebo.

Deoarece melanomul la adolescenți este asemănător cu boala la adulți, Keytruda ar trebui să fie la fel de eficace la adolescenți ca la adulți. Prin urmare, datele de la adulți se aplică și la adolescenți.

Cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC)

Keytruda este eficace și în întârzierea agravării bolii și prelungirea duratei de supraviețuire la pacienții cu NSCLC cu rezultat pozitiv la testul pentru depistarea proteinei PD-L1.

Într-un studiu care a examinat aproximativ 1 000 de pacienți tratați anterior, pacienții tratați cu Keytruda în monoterapie au supraviețuit mai mult (aproximativ 11 luni) decât cei care au primit alt medicament împotriva cancerului, numit docetaxel (aproximativ 8 luni), iar durata de supraviețuire fără agravarea bolii a fost de aproximativ 4 luni în ambele tratamente. Keytruda a fost mai eficace la pacienții la care testele au indicat concentrații mari de PD-L1. În cazul lor, durata medie de supraviețuire a fost de 15 luni, din care 5 luni fără agravarea bolii.

În al doilea studiu despre cancerul pulmonar, efectuat la 305 pacienți cu tumori care indicau concentrații mari de PD-L1 și care nu fuseseră tratați anterior, pacienții tratați cu Keytruda au supraviețuit aproximativ 10 luni fără ca boala să se agraveze, față de 6 luni în cazul pacienților tratați cu chimioterapie pe bază de săruri de platină.

Keytruda este eficace și în tratamentul combinat al unui tip de NSCLC numit cancer „non-scuamos”, după tipul de celule canceroase implicate. Într-un studiu care a cuprins 616 pacienți cu NSCLC non-scuamos metastazat, 69 % din pacienții tratați cu Keytruda în asociere cu pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină erau în viață după 11 luni, față de mai puțin de jumătate din pacienții care au primit numai pemetrexed și chimioterapie pe bază de săruri de platină. În plus, pacienții tratați cu Keytruda au supraviețuit, în medie, 8,8 luni fără ca boala să se agraveze, față de 4,9 luni în cazul celor care nu au primit Keytruda.

Într-un studiu suplimentar efectuat la 559 de pacienți cu NSCLC „scuamos” metastazat, pacienții care au primit Keytruda asociat cu carboplatină și paclitaxel sau nabpaclitaxel au trăit, în medie, 15,9 luni, față de 11,3 luni în cazul pacienților care au primit placebo asociat cu carboplatină și paclitaxel sau nabpaclitaxel. Pacienții care au luat Keytruda au trăit, în medie, aproximativ 6 luni fără ca boala să se agraveze, față de 4,8 luni în cazul pacienților care au primit placebo.

Limfom Hodgkin

Keytruda elimină parțial sau complet celulele canceroase din limfomul Hodgkin clasic, care nu s-a ameliorat sau care a revenit după tratamentul anterior.

Într-un studiu principal care a cuprins 210 pacienți adulți, Keytruda a dus la remisiunea (eliminarea) completă sau parțială a cancerului la 71 % din pacienți; 28 % din ei au avut remisiune completă, adică

nu mai aveau deloc semne de cancer. Durata medie de supraviețuire a pacienților fără agravarea bolii a fost de aproximativ 14 luni.

Un alt studiu principal, care a cuprins 304 adulți, a arătat că Keytruda a fost eficace și la pacienți care încercaseră transplantul de celule stem și la cei care făcuseră alte două tratamente și nu puteau face transplant de celule stem. În acest studiu, pacienții tratați cu Keytruda au avut o durată medie de supraviețuire fără agravarea bolii de 13 luni, față de 8 luni în cazul celor tratați cu brentuximab vedotin. Datele dintr-un studiu efectuat pe copii indică faptul că medicamentul ar putea fi eficace și la această grupă de vârstă.

Cancer urotelial

Keytruda prelungeste durata de supraviețuire la pacienții cu cancer urotelial. Un studiu a examinat 542 de pacienți tratați anterior cu medicamente pe bază de săruri de platină care au primit tratament fie cu Keytruda, fie cu alt medicament împotriva cancerului ales de medic (paclitaxel, docetaxel sau vinflunină). Pacienții tratați cu Keytruda au trăit, în medie, în jur de 10 luni, față de aproximativ 7 luni în cazul pacienților tratați cu celelalte medicamente împotriva cancerului. Keytruda nu a întârziat agravarea bolii în comparație cu celelalte medicamente împotriva cancerului (perioada până la agravarea bolii a fost de 2 luni și, respectiv, 3 luni).

Într-un al doilea studiu, care a cuprins 370 de pacienți care nu puteau fi tratați cu medicamente care conțin cisplatină, Keytruda a dus la remisiunea (eliminarea) completă sau parțială a cancerului la 108 pacienți (29 %); 30 dintre ei (8 %) au avut remisiune completă, adică nu mai aveau deloc semne de cancer.

Cancer de cap și gât

Keytruda este eficace și în prelungirea duratei de supraviețuire la pacienții cu carcinom scuamos de cap și gât (HNSCC) metastazat sau recidivat. Într-un studiu efectuat la 495 de pacienți, pacienții tratați cu Keytruda care aveau concentrații mari de PD-L1 au supraviețuit, în medie, 11,6 luni, față de cei care au primit tratamente standard împotriva cancerului și care au supraviețuit 6,6 luni.

Un alt studiu, efectuat la 882 de pacienți cu HNSCC a arătat că Keytruda, în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU), este eficace în prelungirea vieții pacienților cu HNSCC când rezultatul testului este pozitiv pentru o anumită concentrație de PD-L1. Pacienții care au luat Keytruda în combinație au supraviețuit în medie 13,6 luni, față de 10,4 luni în cazul pacienților care au luat alte tratamente standard. În plus, pacienții care au luat Keytruda în monoterapie au supraviețuit în medie 12,3 luni, față de 10,3 luni în cazul pacienților care au luat alte tratamente standard.

În acest studiu, boala nu s-a agravat, în medie, timp de 5,1 luni la pacienții care au luat combinația de Keytruda, 3,2 luni la pacienții care au luat Keytruda în monoterapie și 5,0 luni la pacienții care au luat alte tratamente standard.

Cancer la rinichi

Într-un studiu care a cuprins 861 de pacienți cu carcinom celular renal, pacienții cărora li s-a administrat Keytruda în asociere cu axitinib, un medicament deja autorizat pentru carcinomul celular renal, au supraviețuit aproximativ 15 luni fără ca boala să se agraveze, față de 11 luni în cazul pacienților care au primit tratament cu sunitinib, alt medicament pentru carcinomul celular renal, utilizat ca tratament de control. Keytruda este eficace și în prelungirea duratei de supraviețuire la pacienții cu cancer celular renal. După 18 luni, 81 % din pacienții tratați cu combinația de medicamente erau în viață, față de 71 % din pacienții tratați cu sunitinib.

Un alt studiu, care a cuprins 1 069 de pacienți cu carcinom cu celule renale a comparat efectele Keytruda sau everolimusului în asociere cu lenvatinib cu efectele sunitinibului. În acest studiu, pacienții din grupul tratat cu Keytruda plus lenvatinib au trăit aproximativ 24 de luni fără agravarea bolii, în timp ce pacienții din grupul tratat cu sunitinib au trăit 9 luni fără agravarea bolii.

Un al treilea studiu a evaluat efectul Keytruda după operație la 994 de pacienți cu risc mai mare de recidivă a cancerului. După un an, probabilitatea de supraviețuire fără recidiva bolii era de 86 % la pacienții care au primit tratament cu Keytruda, față de 76 % la pacienții care au primit placebo. După doi ani, procentele au fost de 77 % pentru cei care au luat Keytruda și de 68 % pentru cei care au luat placebo.

Cancer esofagian

Un studiu principal efectuat la 749 de pacienți cu cancer esofagian în stadiu avansat sau metastazat a comparat Keytruda plus chimioterapie cu placebo plus chimioterapie.

Tratamentul cu Keytruda a adus beneficii mai ales pacienților la care cancerul a produs concentrații mari de PD-L1. Dintre acești pacienți, cei care au primit Keytruda au trăit în medie aproximativ 14 luni, iar cei care au luat placebo au trăit 9 luni. În plus, pacienții din grupul Keytruda au trăit 8 luni fără agravarea bolii, față de 6 luni în cazul grupului care a primit placebo.

Cancer de sân triplu negativ

Un studiu principal efectuat la 1 174 de pacienți cu cancer de sân triplu negativ în stadiu incipient și cu risc mare a comparat efectele administrării Keytruda înaintea operației (tratament neoadjuvant) și după operație (tratament adjuvant) cu efectele administrării de placebo înainte și după operație. Toți pacienții care au participat la studiu, care aveau cancer avansat local și cu risc de recidivă, au făcut și chimioterapie înainte de operație. Rezultatele au arătat că 64 % din pacienții cărora li s-a administrat tratamentul neoadjuvant cu Keytruda nu mai aveau semne de cancer invaziv în țesutul mamar extirpat în timpul operației, față de 55 % din pacienții tratați cu placebo. În plus, după 24 luni, probabilitatea de supraviețuire fără revenirea bolii era de 88 % la pacienții care au primit tratament cu Keytruda ca tratament neoadjuvant și adjuvant, față de 81 % la cei tratați cu placebo.

Un studiu principal a comparat Keytruda plus chimioterapie cu placebo și chimioterapie la 847 de pacienți cu cancer de sân triplu-negativ netratat anterior, care nu putea fi operat sau care s-a extins. În cazul pacienților cu concentrații mari de PD-L1, cei din grupul tratat cu Keytruda au trăit aproximativ 10 luni fără agravarea bolii, iar cei din grupul tratat cu placebo au trăit 5 luni fără agravarea bolii. Când studiul a evaluat supraviețuirea pacienților (cât timp au trăit), s-a constatat că cei din grupul Keytruda au trăit mai mult: 23 de luni față de 16 luni.

Carcinom endometrial

Un studiu care a cuprins 827 de pacienți cu carcinom endometrial a comparat Keytruda plus lenvatinib cu tratamente chimioterapice (doxorubicină sau paclitaxel). Pacienții din grupul tratat cu Keytruda au trăit aproximativ 7 luni fără agravarea bolii, iar pacienții din grupul tratat cu chimioterapie au trăit aproximativ 4 luni fără agravarea bolii. În plus, când studiul a analizat supraviețuirea pacienților (cât timp au trăit), s-a constatat că cei din grupul tratat cu Keytruda au trăit în medie aproximativ 18 luni, față de 11 luni în cazul pacienților din grupul tratat cu chimioterapie.

Cancer cervical

Keytruda administrat în asociere cu alte tratamente împotriva cancerului este eficace și la pacienții cu cancer cervical care a recidivat după tratamentul anterior sau care s-a răspândit și care au avut rezultat pozitiv la testul pentru depistarea proteinei PD-L1.

Pacienții care au primit Keytruda în asociere cu chimioterapie, cu sau fără alt medicament împotriva cancerului, numit bevacizumab, au supraviețuit în medie 10,4 luni fără agravarea bolii (273 de pacienți), în comparație cu 8,2 luni în cazul pacienților care au primit numai chimioterapie, cu sau fără bevacizumab (275 de pacienți). În plus, din datele inițiale ale studiului reiese că pacienții cărora li s-a administrat Keytruda au trăit mai mult decât cei care nu au primit acest medicament.

Cancer MSI-H sau dMMR

Un studiu principal a comparat Keytruda cu tratamentul standard, inclusiv chimioterapie, la 307 pacienți cu cancer colorectal MSI-H sau dMMR care se răspândise și care nu au primit anterior tratament pentru cancerul de care sufereau. Pacienții tratați cu Keytruda au trăit aproximativ 17 luni fără agravarea bolii, față de 8 luni în cazul pacienților care au primit tratamente standard.

Două studii suplimentare au evaluat efectul Keytruda la pacienții cu alte tipuri de cancer MSI-H sau dMMR care se răspândise și recidivase după tratamentele anterioare. Dintre pacienții care au participat la studiu, 124 aveau cancer colorectal, 83 aveau carcinom endometrial, 51 aveau cancer gastric, 27 aveau cancer al intestinului subțire, iar 22 aveau cancer biliar.

Procentul de pacienți la care cancerul a răspuns la tratamentul cu Keytruda a fost de aproximativ 34 % la pacienții cu cancer colorectal, 51 % la pacienții cu carcinom endometrial, 37 % la pacienții cu cancer gastric, 56 % la pacienții cu cancer al intestinului subțire și 41 % la cei cu cancer biliar.

Care sunt riscurile asociate cu Keytruda?

Reacțiile adverse asociate cu Keytruda sunt legate în principal de activitatea sistemului imunitar, care pot cauza inflamația organelor și țesuturilor din organism și care pot fi grave, deși majoritatea reacțiilor adverse dispar prin tratament adecvat sau după oprirea tratamentului cu Keytruda. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Keytruda administrat în monoterapie (care pot afecta mai mult de 1 persoană din 5) sunt oboseală, greață și diaree. Cele mai grave reacții adverse au fost reacțiile imune și reacțiile grave legate de perfuzie.

Pot apărea și alte reacții adverse când Keytruda se folosește în asociere cu alte medicamente împotriva cancerului. Pentru lista completă a reacțiilor adverse raportate și a restricțiilor asociate cu Keytruda, citiți prospectul.

De ce a fost autorizat Keytruda în UE?

Keytruda este eficace în prelungirea duratei de supraviețuire sau întârzierea agravării bolii la pacienții cu cancer în stadiu avansat, care s-a extins, a recidivat sau care nu poate fi operat. La unii pacienți, tumorile trebuie să producă o anumită concentrație de PD-L1 sau să fie stabilite ca fiind MSI-H sau dMMR pentru ca medicamentul să fie eficace.

Keytruda este eficace și în prevenirea reapariției melanomului și a cancerului la rinichi la pacienții care au fost operați și îmbunătățește rezultatul la pacienții cu cancer de sân triplu negativ cărora li s-a administrat Keytruda înainte și după operație.

Reacțiile adverse observate în asociere cu acest medicament pot fi gestionate terapeutic și sunt similare cu cele din alte tipuri diferite de tratamente împotriva cancerului.

Agenția Europeană pentru Medicamente a hotărât că beneficiile Keytruda sunt mai mari decât riscurile asociate și acest medicament poate fi autorizat pentru utilizare în UE.

Ce măsuri se iau pentru utilizarea sigură și eficace a Keytruda?

Compania care comercializează Keytruda va furniza pacienților un pachet informativ și un card de avertizare pentru a-i informa cu privire la riscurile eventualelor reacții adverse legate de imunitate, precum și instrucțiuni cu privire la momentul în care trebuie să se adreseze medicului dacă au simptome.

În plus, compania va furniza rezultatele finale ale studiilor cu Keytruda pentru a confirma beneficiile medicamentului pe termen lung. Compania va furniza, de asemenea, rezultate ale studiului pentru a confirma eficacitatea Keytruda împotriva melanomului la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani și împotriva anumitor tipuri de cancer MSI-H sau dMMR (cancer gastric, cancer biliar și cancer al intestinului subțire). De asemenea, compania va efectua analize pentru a înțelege mai bine care sunt pacienții cu șansele cele mai mari de a beneficia de pe urma tratamentului cu Keytruda.

În Rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect au fost incluse, de asemenea, recomandări și măsuri de precauție pentru utilizarea sigură și eficace a Keytruda, care trebuie respectate de personalul medical și de pacienți.

Ca pentru toate medicamentele, datele cu privire la utilizarea Keytruda sunt monitorizate continuu. Reacțiile adverse raportate pentru Keytruda sunt evaluate cu atenție și sunt luate măsurile necesare pentru protecția pacienților.

Alte informații despre Keytruda

Keytruda a primit autorizație de punere pe piață, valabilă pe întreg teritoriul UE, la 17 iulie 2015.

Informații suplimentare cu privire la Keytruda sunt disponibile pe site-ul agenției:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/keytruda.

Această prezentare generală a fost actualizată ultima dată în 06-2022.