

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 4 mL di concentrato contiene 100 mg di pembrolizumab.

Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti PD-1 (morte cellulare programmata/*programmed cell death-1*) (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione della sequenza stabilizzante nella regione Fc), prodotto in cellule ovariche di criceto cinese con la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni mL di concentrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, pH 5,2 – 5,8.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma in Stadio IIB, IIC o III e che sono stati sottoposti a resezione completa (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia contenente platino come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante, è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva negli adulti (per i criteri di selezione, vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ad alto rischio di recidiva dopo resezione completa e chemioterapia a base di platino (per i criteri di selezione, vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.

KEYTRUDA, in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK.

KEYTRUDA, in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico squamoso negli adulti.

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA.

Mesotelioma maligno della pleura (MPM)

KEYTRUDA, in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato nel trattamento di prima linea di adulti con mesotelioma maligno della pleura non epitelioide non resecabile.

Linfoma di Hodgkin classico (cHL)

KEYTRUDA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) o a seguito di almeno due precedenti terapie quando ASCT non è un'opzione di trattamento.

Carcinoma uroteliale

KEYTRUDA, in associazione a enfortumab vedotin, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico negli adulti.

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino e il cui tumore esprime PD-L1 con un combined positive score (CPS) ≥ 10 (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC)

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente avanzato resecabile come trattamento neoadiuvante, continuato come trattamento adiuvante in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante e successivamente in monoterapia negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, in monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU), è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, ricorrente o metastatico, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un TPS $\geq 50\%$ e in progressione durante o dopo la chemioterapia contenente platino (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule renali (RCC)

KEYTRUDA, in associazione ad axitinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA, in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche (per i criteri di selezione, vedere paragrafo 5.1).

Carcinomi con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, *microsatellite instability-high*) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, *mismatch repair deficient*)

Carcinoma del colon-retto (CRC)

KEYTRUDA in monoterapia è indicato negli adulti con carcinoma del colon-retto MSI-H o dMMR nei seguenti *setting*:

- trattamento di prima linea del carcinoma del colon-retto metastatico
- trattamento del carcinoma del colon-retto non resecabile o metastatico dopo precedente terapia di associazione a base di fluoropirimidina.

Carcinomi non del colon-retto

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento dei seguenti tumori MSI-H o dMMR negli adulti con:

- carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia;
- carcinoma gastrico, dell'intestino tenue o delle vie biliari, non resecabile o metastatico, con progressione della malattia durante o dopo almeno una precedente terapia.

Carcinoma dell'esofago

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma mammario triplo negativo (TNBC)

KEYTRUDA, 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 (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia, è indicato nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma dell'endometrio (EC)

KEYTRUDA, in associazione a carboplatino e paclitaxel, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma dell'endometrio primario avanzato o ricorrente negli adulti che sono candidati a terapia sistemica.

KEYTRUDA, in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia.

Carcinoma della cervice

KEYTRUDA, in associazione a chemioradioterapia (radioterapia a fasci esterni seguita da brachiterapia), è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice localmente avanzato in Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia definitiva.

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (*gastro-oesophageal junction*, GEJ)

KEYTRUDA, in associazione a trastuzumab, chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma delle vie biliari (*Biliary tract carcinoma*, BTC)

KEYTRUDA, in associazione a gemcitabina e cisplatino, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma delle vie biliari localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e seguita da medici specialisti con esperienza nel trattamento del cancro.

I pazienti che ricevono pembrolizumab per via sottocutanea possono passare a pembrolizumab per via endovenosa alla successiva dose programmata. I pazienti che ricevono pembrolizumab per via endovenosa possono passare a pembrolizumab per via sottocutanea alla successiva dose programmata.

Test PD-L1

Se specificato nell'indicazione, la selezione dei pazienti per il trattamento con KEYTRUDA sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 deve essere confermata mediante un test validato (vedere paragrafi 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

Test MSI/MMR

Se specificato nell'indicazione, la selezione dei pazienti per il trattamento con KEYTRUDA sulla base dello stato tumorale MSI-H/dMMR deve essere confermata mediante un test validato (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di KEYTRUDA negli adulti è di 200 mg ogni 3 settimane o 400 mg ogni 6 settimane, somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

La dose raccomandata di KEYTRUDA, in monoterapia, nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni affetti da cHL o nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da melanoma è di 2 mg/kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 200 mg) ogni 3 settimane, somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

Per l'utilizzo in associazione, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle terapie concomitanti.

I pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile (e fino alla durata massima della terapia se specificata per una indicazione). Sono state osservate risposte atipiche (ad es., un aumento iniziale, transitorio, delle dimensioni del tumore o la comparsa di nuove piccole lesioni nei primi mesi, cui fa seguito una riduzione della massa tumorale). Nei pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia si raccomanda la prosecuzione del trattamento fino alla conferma della progressione.

Per il trattamento adiuvante del melanoma, NSCLC o RCC, KEYTRUDA deve essere somministrato fino alla comparsa di recidiva della malattia, tossicità inaccettabile o fino ad un anno.

Per il trattamento neoadiuvante e adiuvante del NSCLC reseccabile, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA neoadiuvante in associazione a chemioterapia per 4 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 2 dosi da 400 mg ogni 6 settimane o fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile, seguito da un trattamento adiuvante con KEYTRUDA in monoterapia per 13 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 7 dosi da 400 mg ogni 6 settimane o fino a recidiva della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti che presentano progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile correlata a KEYTRUDA come trattamento neoadiuvante in associazione a chemioterapia non devono ricevere KEYTRUDA in monoterapia come trattamento adiuvante.

Per il trattamento neoadiuvante e adiuvante dell'HNSCC localmente avanzato reseccabile, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA neoadiuvante in monoterapia per 2 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 1 dose da 400 mg o fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile, seguito da trattamento adiuvante con KEYTRUDA in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante per 3 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 2 dosi da 400 mg ogni 6 settimane seguito da KEYTRUDA in monoterapia per 12 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 6 dosi da 400 mg ogni 6 settimane o fino a recidiva della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti che presentano progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile correlata a KEYTRUDA in monoterapia come trattamento neoadiuvante non devono ricevere KEYTRUDA in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante come trattamento adiuvante.

Per il trattamento neoadiuvante e adiuvante del TNBC, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA neoadiuvante in associazione a chemioterapia per 8 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 4 dosi da 400 mg ogni 6 settimane o fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile, seguito da un trattamento adiuvante con

KEYTRUDA in monoterapia per 9 dosi da 200 mg ogni 3 settimane o 5 dosi da 400 mg ogni 6 settimane o fino a recidiva della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti che presentano progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile correlata a KEYTRUDA come trattamento neoadiuvante in associazione a chemioterapia non devono ricevere KEYTRUDA in monoterapia come trattamento adiuvante.

Per il carcinoma della cervice localmente avanzato, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA somministrato contemporaneamente alla chemioradioterapia, seguito da KEYTRUDA in monoterapia. KEYTRUDA può essere somministrato come 200 mg ogni 3 settimane o 400 mg ogni 6 settimane fino alla progressione della malattia, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi.

Rinvio della somministrazione o interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4)

Non sono raccomandate riduzioni della dose di KEYTRUDA. Il trattamento con KEYTRUDA deve essere sospeso o interrotto per gestire le reazioni avverse come descritto nella Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche raccomandate per il trattamento con KEYTRUDA

Reazioni avverse immuno-mediate	Severità	Modifica del trattamento
Polmonite	Grado 2	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 3 o 4 o ricorrente di Grado 2	Interrompere definitivamente
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
Nefrite	Grado 2 con creatinina da > 1,5 a ≤ 3 volte il limite superiore della norma (LSN)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado ≥ 3 con creatinina > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
Endocrinopatie	Insufficienza surrenalica di Grado 2 e ipofisite	Sospendere il trattamento fino a quando non siano controllate dalla terapia ormonale sostitutiva
	Insufficienza surrenalica di Grado 3 o 4 o ipofisite sintomatica	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Diabete di Tipo 1 associato a iperglicemia di Grado ≥ 3 (glucosio > 250 mg/dL o > 13,9 mmol/L) o associato a chetoacidosi Ipertiroidismo di Grado ≥ 3	Per i pazienti con endocrinopatie di Grado 3 o di Grado 4 che sono migliorate fino al raggiungimento del Grado 2 o più basso e sono controllate con terapia ormonale sostitutiva, se indicato, può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con pembrolizumab dopo graduale riduzione dei corticosteroidi, se necessario. Diversamente, il trattamento deve essere interrotto.
	Ipotiroidismo	L'ipotiroidismo può essere gestito con terapia sostitutiva senza interruzione del trattamento.

Reazioni avverse immuno-mediate	Severità	Modifica del trattamento
Epatite NOTA: per i pazienti con RCC trattati con pembrolizumab in associazione ad axitinib con incremento degli enzimi epatici, fare riferimento alle linee guida sul dosaggio riportate a seguito di questa tabella.	Grado 2 con aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) da > 3 a 5 volte il LSN o bilirubina totale da > 1,5 a 3 volte il LSN	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 volte il LSN o bilirubina totale > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
	In caso di metastasi epatiche con aumento di Grado 2 al basale, dei valori di AST o ALT, epatite con aumento dei valori di AST o ALT $\geq 50\%$ e che dura ≥ 1 settimana	Interrompere definitivamente
Reazioni cutanee	Grado 3 o sospetto di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 4 o SJS o TEN confermata	Interrompere definitivamente
Altre reazioni avverse immuno-mediate	In base alla severità e al tipo di reazione (Grado 2 o Grado 3)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Miocardite di Grado 3 o 4 Encefalite di Grado 3 o 4 Sindrome di Guillain-Barré di Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
Reazioni correlate all'infusione	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente

Nota: i gradi di tossicità sono conformi con i criteri stabiliti dal National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Se la tossicità correlata al trattamento non migliora al Grado 0-1 entro 12 settimane dall'ultima somministrazione di KEYTRUDA, o se entro 12 settimane il trattamento con corticosteroidi non può essere ridotto a una dose giornaliera di ≤ 10 mg di prednisone o equivalente, il trattamento con KEYTRUDA deve essere interrotto definitivamente.

Non sono noti dati di sicurezza sulla ripresa della terapia con pembrolizumab in pazienti che hanno manifestato miocardite immuno-mediata.

Il trattamento con KEYTRUDA, in monoterapia o come terapia di associazione, deve essere interrotto definitivamente per reazioni avverse immuno-mediate di Grado 4 o ricorrenti di Grado 3, salvo diversa indicazione riportata nella Tabella 1.

Per la tossicità ematologica di Grado 4, solo per i pazienti affetti da cHL, KEYTRUDA deve essere sospeso fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1.

KEYTRUDA in associazione ad axitinib nel RCC

Per i pazienti con RCC trattati con KEYTRUDA in associazione ad axitinib, vedere il RCP sul dosaggio di axitinib. Se utilizzato in associazione a pembrolizumab, l'aumento della dose di axitinib al di sopra della dose iniziale di 5 mg può essere preso in considerazione a intervalli di sei settimane o più (vedere paragrafo 5.1).

In caso di incremento dei valori degli enzimi epatici nei pazienti con RCC in trattamento con KEYTRUDA in associazione ad axitinib:

- Se ALT o AST ≥ 3 volte il LSN ma < 10 volte il LSN senza concomitante aumento della bilirubina totale ≥ 2 volte il LSN, sia KEYTRUDA che axitinib devono essere sospesi fino a recupero di queste reazioni avverse al Grado 0-1. La terapia con corticosteroidi può essere

presa in considerazione. Dopo il recupero può essere preso in considerazione un rechallenge con un singolo medicinale o un rechallenge sequenziale con entrambi i medicinali. In caso di rechallenge con axitinib, può essere presa in considerazione una riduzione della dose come indicato dal RCP di axitinib.

- Se ALT o AST ≥ 10 volte il LSN o > 3 volte il LSN con concomitante aumento della bilirubina totale ≥ 2 volte il LSN, sia KEYTRUDA che axitinib devono essere interrotti definitivamente e può essere presa in considerazione la terapia con corticosteroidi.

KEYTRUDA in associazione a lenvatinib

Quando utilizzato in associazione a lenvatinib, uno o entrambi i medicinali devono essere interrotti secondo necessità. Lenvatinib deve essere sospeso, ridotto di dose o interrotto secondo le istruzioni riportate nel RCP di lenvatinib per l'associazione a pembrolizumab. Non sono raccomandate riduzioni della dose per KEYTRUDA.

Ai pazienti trattati con KEYTRUDA deve essere consegnata la scheda per il paziente e devono essere date informazioni sui rischi di KEYTRUDA (vedere anche il foglio illustrativo).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, non è necessario alcun aggiustamento della dose. KEYTRUDA non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è necessario alcun aggiustamento della dose. KEYTRUDA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di KEYTRUDA nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite eccetto che nei pazienti pediatrici affetti da melanoma o da cHL. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

È importante controllare l'etichetta del flaconcino per assicurarsi che la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea) venga preparata e somministrata al paziente come prescritto, al fine di ridurre il rischio di errori terapeutici.

KEYTRUDA concentrato per soluzione per infusione è esclusivamente per uso endovenoso. KEYTRUDA concentrato per soluzione per infusione non è destinato alla somministrazione sottocutanea.

KEYTRUDA concentrato per soluzione per infusione deve essere somministrato per infusione nell'arco di 30 minuti. KEYTRUDA in formulazione endovenosa non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

KEYTRUDA concentrato per soluzione per infusione non deve essere sostituito con pembrolizumab per via sottocutanea, poiché presentano dosaggi raccomandati e modalità di somministrazione differenti.

Quando KEYTRUDA viene somministrato in associazione a chemioterapia per via endovenosa, KEYTRUDA deve essere somministrato per primo.

Quando KEYTRUDA viene somministrato in associazione a enfortumab vedotin, KEYTRUDA deve essere somministrato dopo enfortumab vedotin se somministrato nello stesso giorno.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Valutazione dello stato di PD-L1

Quando si valuta lo stato di PD-L1 del tumore, è importante che sia scelta una metodologia adeguatamente validata e affidabile per minimizzare determinazioni falsamente negative o falsamente positive.

Reazioni avverse immuno-mediate

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab si sono manifestate reazioni avverse immuno-mediate, compresi casi severi e ad esito fatale. La maggior parte delle reazioni avverse immuno-mediate che si sono manifestate durante il trattamento con pembrolizumab è stata di tipo reversibile ed è stata gestita interrompendo pembrolizumab, somministrando corticosteroidi e/o mettendo in atto terapie di supporto. Le reazioni avverse immuno-mediate si sono manifestate anche dopo l'ultima dose di pembrolizumab. Le reazioni avverse immuno-mediate che interessano più di un distretto corporeo possono verificarsi contemporaneamente.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere eseguita una valutazione adeguata per confermarne l'eziologia o escludere altre cause. Sulla base della severità della reazione avversa, deve essere sospeso pembrolizumab e devono essere somministrati corticosteroidi. Una volta ottenuto il miglioramento al Grado ≤ 1 , deve essere iniziata la graduale riduzione dei corticosteroidi e continuata per almeno 1 mese. Sulla base dei dati limitati degli studi clinici nei pazienti le cui reazioni avverse immuno-mediate non potevano essere controllate con l'uso di corticosteroidi, può essere presa in considerazione la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

La somministrazione di pembrolizumab può essere ripresa entro 12 settimane dall'ultima dose di KEYTRUDA, se la reazione avversa ritorna al Grado ≤ 1 e il corticosteroide è stato ridotto a una dose di ≤ 10 mg di prednisone o equivalente al giorno.

Pembrolizumab deve essere definitivamente interrotto per qualsiasi reazione avversa immuno-mediata di Grado 3 che si ripresenti e per qualsiasi tossicità di Grado 4 immuno-mediata, eccetto le endocrinopatie che sono controllate con terapia ormonale sostitutiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

I dati provenienti da studi osservazionali suggeriscono che il rischio di reazioni avverse immuno-mediate a seguito di terapia con inibitori del checkpoint immunitario può essere aumentato nei pazienti con malattia autoimmune (*autoimmune disease*, AID) preesistente rispetto ai pazienti senza AID preesistente. Inoltre, le riacutizzazioni della AID di base sono state frequenti, ma nella maggior parte dei casi erano lievi e gestibili.

Polmonite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata polmonite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di polmonite. Le sospette polmoniti devono essere confermate con immagini radiografiche e devono essere escluse altre cause. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di eventi di Grado ≥ 2 (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente seguita da un periodo di graduale riduzione); pembrolizumab deve essere sospeso in caso di polmonite di Grado 2 e interrotto in maniera definitiva in caso di polmonite di Grado 3, di Grado 4 o di polmonite di Grado 2 ricorrente (vedere paragrafo 4.2).

Colite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata colite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di colite e devono essere escluse altre cause. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di eventi di Grado ≥ 2 (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente seguita da un periodo di graduale riduzione); pembrolizumab deve essere sospeso in caso di colite di Grado 2 o di Grado 3 e interrotto in maniera definitiva in caso di colite di Grado 4 o ricorrente di Grado 3 (vedere paragrafo 4.2). Deve essere preso in considerazione il rischio potenziale di perforazione gastrointestinale.

Epatite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata epatite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di variazioni della funzionalità epatica (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e come indicato dalla valutazione clinica) e sintomi di epatite, e devono essere escluse altre cause. I corticosteroidi devono essere somministrati (dose iniziale di 0,5-1 mg/kg/die (per eventi di Grado 2) e di 1-2 mg/kg/die (per eventi di Grado ≥ 3) di prednisone o equivalente, seguita da periodo di graduale riduzione) e, in base alla severità dell'aumento dei valori degli enzimi epatici, pembrolizumab deve essere sospeso o interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Nefrite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata nefrite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di variazioni della funzionalità renale e devono essere escluse altre cause di disfunzione renale. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di eventi di Grado ≥ 2 (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente seguita da un periodo di graduale riduzione) e, in base alla severità dell'aumento dei valori della creatinina, pembrolizumab deve essere sospeso in caso di nefrite di Grado 2 e interrotto in maniera definitiva in caso di nefrite di Grado 3 o di Grado 4 (vedere paragrafo 4.2).

Endocrinopatie immuno-mediate

Durante il trattamento con pembrolizumab sono state osservate endocrinopatie severe, inclusi insufficienza surrenalica, ipofisite, diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica, ipotiroidismo e ipertiroidismo.

In casi di endocrinopatie immuno-mediate può essere necessaria una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine.

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata insufficienza surrenalica (primitiva e secondaria). Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata anche ipofisite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza surrenalica e ipofisite (compreso ipopituitarismo) e devono essere escluse altre cause. Una terapia corticosteroidica per trattare l'insufficienza surrenalica e un'altra terapia ormonale sostitutiva devono essere somministrate in base alle indicazioni cliniche. In caso di insufficienza surrenalica di Grado 2 o ipofisite, pembrolizumab deve essere sospeso fino al controllo dell'evento con la terapia ormonale sostitutiva. Il trattamento con pembrolizumab deve essere sospeso o interrotto in caso di insufficienza surrenalica di Grado 3 o 4 o ipofisite sintomatica. La prosecuzione del trattamento con pembrolizumab, se necessario, può essere presa in considerazione, dopo un periodo di graduale

riduzione dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2). La funzionalità ipofisaria e i livelli ormonali devono essere monitorati per assicurare un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stato riportato diabete mellito di tipo 1, compresa la chetoacidosi diabetica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di iperglicemia o altri segni e sintomi di diabete. Deve essere somministrata insulina per il diabete di tipo 1 e, in casi di diabete di tipo 1 associato a iperglicemia di Grado ≥ 3 o chetoacidosi, pembrolizumab deve essere sospeso fino al raggiungimento del controllo metabolico (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono stati riportati disturbi della tiroide, compresi ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite, che possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso del trattamento. L'ipotiroidismo è più frequentemente riportato in pazienti con HNSCC precedentemente trattati con radioterapia. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di alterazioni della funzionalità tiroidea (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e, se indicato in base alle valutazioni cliniche) e di segni e sintomi clinici di disturbi tiroidei. L'ipotiroidismo può essere gestito con la terapia sostitutiva senza interrompere il trattamento e senza corticosteroidi. L'ipertiroidismo può essere gestito in modo sintomatico. Il trattamento con pembrolizumab deve essere sospeso in caso di ipertiroidismo di Grado ≥ 3 fino al recupero al Grado ≤ 1 . La funzionalità tiroidea e i livelli ormonali devono essere monitorati per assicurare un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

Per i pazienti con endocrinopatie di Grado 3 o di Grado 4 che migliorano fino al Grado 2 o inferiore e controllate con terapia ormonale sostitutiva, se indicato, è possibile prendere in considerazione, se necessario, la continuazione del trattamento con pembrolizumab, dopo graduale riduzione dei corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni avverse cutanee immuno-mediate

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono state riportate reazioni cutanee severe immuno-mediate (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati in caso di sospette reazioni cutanee severe e devono essere escluse altre cause. In base alla severità della reazione avversa, pembrolizumab deve essere sospeso in caso di reazioni cutanee di Grado 3 fino al recupero al Grado ≤ 1 o interrotto in maniera definitiva in caso di reazioni cutanee di Grado 4, e devono essere somministrati corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.8). In caso di SJS o TEN sospetta, pembrolizumab deve essere sospeso e il paziente deve essere inviato ad una unità specializzata per la valutazione ed il trattamento. Se la SJS o la TEN è confermata, pembrolizumab deve essere interrotto in maniera definitiva (vedere paragrafo 4.2).

Deve essere usata cautela nel prendere in considerazione l'uso di pembrolizumab in un paziente in cui si sia manifestata in precedenza una reazione avversa cutanea severa o potenzialmente pericolosa per la vita durante un precedente trattamento con altri agenti antitumorali immunostimolanti.

Altre reazioni avverse immuno-mediate

Le seguenti ulteriori reazioni avverse immuno-mediate clinicamente significative sono state riportate negli studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio: uveite, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica, anemia emolitica, sarcoidosi, encefalite, mielite, vasculite, colangite sclerosante, gastrite, cistite non infettiva, ipoparatiroidismo e pericardite (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sulla base della severità e del tipo della reazione avversa, la terapia con pembrolizumab deve essere sospesa per gli eventi di Grado 2 o Grado 3 e devono essere somministrati corticosteroidi.

La somministrazione di pembrolizumab può essere ripresa entro 12 settimane dall'ultima dose di KEYTRUDA, se la reazione avversa ritorna al Grado ≤ 1 e il dosaggio di corticosteroide è stato ridotto a una dose di ≤ 10 mg di prednisone o equivalente al giorno.

Pembrolizumab deve essere definitivamente interrotto per qualsiasi reazione avversa immuno-mediata di Grado 3 che si ripresenti e per qualsiasi reazione avversa di Grado 4 immuno-mediata.

In caso di miocardite di Grado 3 o 4, encefalite o sindrome di Guillain-Barré, pembrolizumab deve essere definitivamente interrotto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni avverse correlate al trapianto

Rigetto del trapianto di organo solido

Nella fase successiva all'immissione in commercio, nei pazienti trattati con inibitori di PD-1, è stato segnalato il rigetto del trapianto di organo solido. Il trattamento con pembrolizumab può aumentare il rischio di rigetto nei riceventi di trapianto di organo solido. In questi pazienti occorre considerare il beneficio del trattamento con pembrolizumab rispetto al rischio di un possibile rigetto dell'organo.

Complicazioni del Trapianto allogenico di Cellule Staminali Emopoietiche (HSCT)

HSCT allogenico dopo il trattamento con pembrolizumab

In pazienti con cHL sottoposti ad HSCT allogenico, sono stati osservati casi di malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) e malattia veno-occlusiva epatica (VOD) dopo una precedente esposizione a pembrolizumab. In attesa di ulteriori dati, è necessario valutare con attenzione, caso per caso, i potenziali benefici dell'HSCT e il possibile aumento del rischio di complicazioni correlate al trapianto (vedere paragrafo 4.8).

HSCT allogenico prima del trattamento con pembrolizumab

In pazienti con anamnesi di HSCT allogenico, dopo il trattamento con pembrolizumab, è stata riportata GVHD acuta, inclusa GVHD con esito fatale. I pazienti che hanno riportato GVHD dopo la procedura di trapianto, dopo il trattamento con pembrolizumab, potrebbero avere un rischio aumentato di GVHD. In pazienti con anamnesi di HSCT allogenico, va considerato il beneficio del trattamento con pembrolizumab rispetto al rischio di possibile GVHD.

Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono state riportate reazioni severe correlate all'infusione, comprese ipersensibilità e anafilassi (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazioni correlate all'infusione di Grado 3 o 4, questa deve essere arrestata e pembrolizumab deve essere interrotto in modo definitivo (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con reazione correlata all'infusione di Grado 1 o 2 possono continuare a ricevere pembrolizumab sotto stretta sorveglianza; può essere presa in considerazione una premedicazione con antipiretico e antistaminico.

Uso di pembrolizumab in associazione a chemioterapia

Pembrolizumab in associazione a chemioterapia deve essere usato con cautela in pazienti di età ≥ 75 anni dopo un'attenta valutazione, su base individuale, del potenziale beneficio/rischio (vedere paragrafo 5.1).

Precauzioni specifiche per malattia

Uso di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino

In pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli e/o con malattia aggressiva, prima dell'inizio del trattamento i medici devono tenere presente la tardiva insorgenza dell'effetto di pembrolizumab. Nel carcinoma uroteliale, in caso di terapia con pembrolizumab, è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 2 mesi rispetto alla chemioterapia (vedere paragrafo 5.1). I fattori associati ai

decessi prematuri sono stati progressione veloce della malattia durante la precedente terapia con platino e la presenza di metastasi epatiche.

Uso di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale, il cui tumore esprime PD-L1 con CPS ≥ 10 , che sono considerati ineleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino

Le caratteristiche basali e prognostiche della malattia della popolazione dello studio KEYNOTE-052 hanno incluso una percentuale di pazienti eleggibili per una combinazione a base di carboplatino, per i quali il beneficio è stato valutato in uno studio comparativo (KEYNOTE-361). Nello studio KEYNOTE-361 è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 6 mesi dall'inizio del trattamento seguito da un beneficio di sopravvivenza a lungo termine con pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia (vedere paragrafo 5.1). Non è stato possibile identificare alcun fattore specifico associato a decessi prematuri. I medici devono tenere in considerazione la tardiva insorgenza dell'effetto di pembrolizumab prima di iniziare il trattamento nei pazienti con carcinoma uroteliale che sono stati considerati eleggibili alla chemioterapia di combinazione a base di carboplatino. Lo studio KEYNOTE-052 ha incluso anche pazienti eleggibili alla monochemioterapia, per i quali non sono disponibili dati randomizzati. Inoltre, non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia in pazienti più fragili (ad es., con Performance Status ECOG pari a 3), considerati non eleggibili alla chemioterapia. In assenza di tali dati, pembrolizumab deve essere usato con cautela in questa popolazione e dopo un'attenta valutazione, su base individuale, del potenziale beneficio/rischio.

Uso di pembrolizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC

In generale, la frequenza delle reazioni avverse con la terapia di associazione con pembrolizumab è risultata più elevata rispetto alla monoterapia con pembrolizumab o alla chemioterapia da sola, rispecchiando il contributo di ognuno di questi componenti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Non è disponibile un confronto diretto di pembrolizumab quando utilizzato in associazione a chemioterapia rispetto alla monoterapia con pembrolizumab.

Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con NSCLC il cui tumore esprime PD-L1, precedentemente non trattati, i medici devono considerare il rapporto beneficio/rischio relativo alle opzioni di trattamento disponibili (pembrolizumab in monoterapia o pembrolizumab in associazione a chemioterapia).

Nello studio KEYNOTE-042, è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 4 mesi dall'inizio del trattamento seguito da un beneficio di sopravvivenza a lungo termine con pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia (vedere paragrafo 5.1).

Uso di pembrolizumab nel trattamento di prima linea di pazienti con HNSCC

In generale, la frequenza delle reazioni avverse con la terapia di associazione con pembrolizumab è risultata più elevata rispetto alla monoterapia con pembrolizumab o alla chemioterapia da sola, rispecchiando il profilo di sicurezza dei singoli medicinali (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con HNSCC il cui tumore esprime PD-L1, i medici devono considerare il rapporto beneficio/rischio relativo alle opzioni di trattamento disponibili (pembrolizumab in monoterapia o pembrolizumab in associazione a chemioterapia) (vedere paragrafo 5.1).

Uso di pembrolizumab per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'endometrio MSI-H o dMMR avanzato o ricorrente

Non è disponibile un confronto diretto di pembrolizumab quando utilizzato in associazione a lenvatinib rispetto a pembrolizumab utilizzato in monoterapia. Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con carcinoma dell'endometrio MSI-H o dMMR avanzato o ricorrente i medici devono considerare il rapporto beneficio/rischio relativo alle opzioni di trattamento disponibili (pembrolizumab in monoterapia o pembrolizumab in associazione a lenvatinib).

Uso di pembrolizumab nel trattamento adiuvante di pazienti con melanoma

Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata osservata la tendenza ad una maggiore frequenza di reazioni avverse severe e gravi. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, i dati di sicurezza di pembrolizumab, nel contesto del trattamento adiuvante del melanoma, sono limitati.

Uso di pembrolizumab in associazione ad axitinib nel trattamento di prima linea di pazienti con RCC

Un aumento dei valori di ALT e AST di Grado 3 e 4 superiore alle frequenze attese è stato riportato quando pembrolizumab è stato somministrato con axitinib in pazienti con RCC avanzato (vedere paragrafo 4.8). Gli enzimi epatici devono essere monitorati prima dell'inizio e periodicamente durante il trattamento. Può essere preso in considerazione un monitoraggio più frequente dei valori degli enzimi epatici rispetto a quando i medicinali vengono utilizzati in monoterapia. Devono essere seguite le linee guida di gestione medica di entrambi i medicinali (vedere paragrafo 4.2 e fare riferimento al RCP di axitinib).

Uso di pembrolizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con CRC MSI-H/dMMR

Nello studio KEYNOTE-177, nei primi 4 mesi di trattamento gli hazard ratio per gli eventi di sopravvivenza globale erano maggiori con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, seguiti da un beneficio di sopravvivenza a lungo termine con pembrolizumab (vedere paragrafo 5.1).

Uso di pembrolizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con BTC

La colangite e le infezioni delle vie biliari non sono rare nei pazienti con BTC. Sono stati segnalati eventi di colangite in entrambi i gruppi di trattamento dello studio KEYNOTE-966 (11,2% [n=59] dei partecipanti nel braccio pembrolizumab più chemioterapia e 10,3% [n=55] dei partecipanti nel braccio placebo più chemioterapia). Nello studio KEYNOTE-966 i pazienti con *stent* e drenaggi biliari (n=74) erano a maggior rischio di colangite e infezioni delle vie biliari (39,4% [n=13] di partecipanti nel braccio pembrolizumab più chemioterapia vs. 29,3% [n=12] di partecipanti nel braccio placebo più chemioterapia). I pazienti con BTC (specialmente quelli con *stent* biliari) devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di colangite o infezioni delle vie biliari prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari.

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con le seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: metastasi attive al SNC, Performance Status ECOG ≥ 2 (ad eccezione del carcinoma uroteliale e RCC); infezione da HIV, epatite B o epatite C (ad eccezione del BTC); malattia autoimmune sistemica attiva; malattia polmonare interstiziale; precedente polmonite che richiede terapia corticosteroidica sistemica; anamnesi di severa ipersensibilità ad un altro anticorpo monoclonale; pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva e anamnesi di reazioni avverse immuno-mediate di grado severo causate dal trattamento con ipilimumab, definite come qualsiasi tossicità di Grado 4 o tossicità di Grado 3 che necessita di un trattamento con corticosteroidi (> 10 mg/die di prednisone o equivalente) per un periodo superiore alle 12 settimane. I pazienti con infezioni attive sono stati esclusi dagli studi clinici ed è stato richiesto che l'infezione fosse trattata prima della somministrazione di pembrolizumab. I pazienti le cui infezioni attive insorgevano nel corso del trattamento con pembrolizumab sono stati trattati con un'adeguata terapia medica. I pazienti con anomalie clinicamente significative, al basale, a livello renale (creatinina $> 1,5 \times$ LSN) o epatico (bilirubina $> 1,5 \times$ LSN, ALT, AST $> 2,5 \times$ LSN, in assenza di metastasi epatiche), sono stati esclusi dagli studi clinici, pertanto le informazioni nei pazienti con severa compromissione renale e con compromissione epatica da moderata a severa sono limitate.

Nei pazienti con melanoma oculare, sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di KEYTRUDA (vedere paragrafo 5.1).

Dopo un'attenta valutazione del potenziale aumento del rischio, in questi pazienti pembrolizumab può essere usato con un'appropriata gestione medica.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni mL di concentrato. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Scheda per il paziente

Tutti i medici prescrittori di KEYTRUDA devono conoscere le Informazioni per il Medico e le Linee guida per la gestione. Il medico prescrittore deve valutare insieme al paziente i rischi della terapia con KEYTRUDA. Ad ogni prescrizione sarà fornita al paziente la scheda per il paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi formali d'interazione farmacocinetica con pembrolizumab. Poiché pembrolizumab viene eliminato dalla circolazione sanguigna tramite catabolismo, non sono attese interazioni metaboliche farmaco-farmaco.

L'uso di corticosteroidi o immunosoppressori per via sistemica prima dell'inizio della terapia con pembrolizumab deve essere evitato per via della loro possibile interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di pembrolizumab. È tuttavia possibile utilizzare corticosteroidi o altri immunosoppressori per via sistemica, dopo l'inizio della terapia con pembrolizumab, per trattare reazioni avverse immuno-mediate (vedere paragrafo 4.4). È possibile anche utilizzare corticosteroidi come premedicazione, quando pembrolizumab viene utilizzato in associazione a chemioterapia, come profilassi antiemetica e/o per alleviare reazioni avverse correlate alla chemioterapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con pembrolizumab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di pembrolizumab.

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di pembrolizumab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi con pembrolizumab sulla riproduzione negli animali; tuttavia, in modelli murini di gravidanza è stato dimostrato che il blocco della via del segnale PD-L1 compromette la tolleranza del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano un rischio potenziale, ovvero, che la somministrazione di pembrolizumab durante la gravidanza, sulla base del suo meccanismo di azione, può causare danni fetali, compreso un aumento del tasso di aborti o di nati morti. È nota la capacità delle immunoglobuline umane G4 (IgG4) di attraversare la barriera placentare; pertanto, essendo una IgG4, pembrolizumab può essere potenzialmente trasmesso dalla madre al feto che si sta sviluppando. Pembrolizumab non deve essere usato durante la gravidanza, tranne che in presenza di condizioni cliniche della donna che ne richiedano la somministrazione.

Allattamento

Non è noto se pembrolizumab sia escreto nel latte materno. Poiché è noto che gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con pembrolizumab deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con pembrolizumab per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sui possibili effetti di pembrolizumab sulla fertilità. Sulla base di studi di tossicità a dose ripetuta, a 1 mese e a 6 mesi, nelle scimmie non sono stati riscontrati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pembrolizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti in terapia con pembrolizumab sono stati riportati capogiro e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Pembrolizumab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica o la sospensione di pembrolizumab (vedere di seguito "Descrizione di reazioni avverse selezionate"). Le frequenze incluse di seguito e nella Tabella 2 sono basate su tutte le reazioni avverse al farmaco riportate, indipendentemente dalla valutazione della causalità da parte dello sperimentatore.

Pembrolizumab in monoterapia (vedere paragrafo 4.2)

La sicurezza di pembrolizumab in monoterapia è stata valutata in studi clinici su 7 631 pazienti con diversi tipi di tumore e trattati con quattro regimi posologici (2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane, 200 mg ogni 3 settimane o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane). In questa popolazione di pazienti, la mediana del tempo di osservazione è stata di 8,5 mesi (range: da 1 giorno a 39 mesi) e le reazioni avverse più frequenti, in seguito alla somministrazione di pembrolizumab, sono state stanchezza (31%), diarrea (22%) e nausea (20%). La maggior parte delle reazioni avverse riferite nella monoterapia era di Grado 1 o 2. Le reazioni avverse più gravi sono state reazioni avverse immuno-mediate e reazioni severe correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4). Le incidenze delle reazioni avverse immuno-mediate erano del 37% di tutti i Gradi e del 9% di Gradi 3-5 nel *setting* adiuvante con pembrolizumab in monoterapia e del 25% di tutti i Gradi e del 6% di Gradi 3-5 nel *setting* metastatico. Non sono state identificate nuove reazioni avverse immuno-mediate nel *setting* adiuvante.

Pembrolizumab in associazione a chemioterapia, a radioterapia (RT) o a chemioradioterapia (CRT) (vedere paragrafo 4.2)

Quando pembrolizumab è somministrato in associazione, fare riferimento al RCP dei rispettivi componenti della terapia di associazione prima dell'inizio del trattamento.

La sicurezza di pembrolizumab in associazione a chemioterapia, a RT o a CRT è stata valutata in studi clinici su 6 695 pazienti con diversi tipi di tumore che avevano ricevuto 200 mg, 2 mg/kg di peso corporeo o 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane. In questa popolazione di pazienti, le reazioni avverse più frequenti sono state nausea (51%), anemia (50%), diarrea (35%), stanchezza (35%), stipsi (32%), vomito (27%), conta dei neutrofili diminuita (26%) e appetito ridotto (26%). Le incidenze di reazioni avverse di Grado 3-5 nei pazienti con NSCLC sono state del 69% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 61% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con HNSCC sono state dell'80% per la terapia di associazione con pembrolizumab (chemioterapia o RT con o senza chemioterapia) e del 79% per la chemioterapia più cetuximab o RT con o senza chemioterapia, nei pazienti con carcinoma dell'esofago sono state dell'86% per la terapia di associazione con pembrolizumab e dell'83% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con TNBC sono state dell'80% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 77% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con carcinoma della cervice sono state del 77% per la terapia di associazione con pembrolizumab (chemioterapia con o senza bevacizumab o in associazione a CRT) e del 71% per la chemioterapia con o senza bevacizumab o CRT da sola, nei pazienti con cancro dello stomaco sono state del 74% per la terapia di associazione con pembrolizumab (chemioterapia con o senza trastuzumab) e del 68% per la chemioterapia con o senza trastuzumab, nei pazienti con carcinoma delle vie biliari sono state dell'85% per la terapia di associazione con pembrolizumab e dell'84% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con carcinoma dell'endometrio sono state del 59% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 46% per la chemioterapia da sola e nei pazienti con mesotelioma maligno della pleura sono state del 44% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 30% per la chemioterapia da sola.

Pembrolizumab in associazione all'inibitore della tirosinchinasi (tyrosine kinase inhibitor, TKI)
(vedere paragrafo 4.2)

Quando pembrolizumab è somministrato in associazione ad axitinib o lenvatinib, fare riferimento al RCP di axitinib o lenvatinib prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulla sicurezza di lenvatinib relativa al RCC avanzato, vedere il RCP di Kisplyx e per il EC avanzato vedere il RCP di Lenvima. Per ulteriori informazioni sulla sicurezza di axitinib in caso di incremento dei livelli degli enzimi epatici vedere anche il paragrafo 4.4.

La sicurezza di pembrolizumab in associazione ad axitinib o lenvatinib nel RCC avanzato e in associazione a lenvatinib nell'EC avanzato è stata valutata negli studi clinici su un totale di 1 456 pazienti con RCC avanzato o EC avanzato che avevano ricevuto 200 mg di pembrolizumab ogni 3 settimane con axitinib 5 mg due volte al giorno o lenvatinib 20 mg una volta al giorno, a seconda dei casi. In queste popolazioni di pazienti, le reazioni avverse più frequenti sono state diarrea (58%), ipertensione (54%), ipotiroidismo (46%), stanchezza (41%), appetito ridotto (40%), nausea (40%), artralgia (30%), vomito (28%), peso diminuito (28%), disfonia (28%), dolore addominale (28%), proteinuria (27%), eritrodismetria palmo-plantare (26%), eruzione cutanea (26%), stomatite (25%), stipsi (25%), dolore muscoloscheletrico (23%), cefalea (23%) e tosse (21%). Le reazioni avverse di Grado 3-5 nei pazienti con RCC sono state dell'80% per pembrolizumab in associazione ad axitinib o lenvatinib e del 71% per sunitinib da solo. Nei pazienti con EC, le reazioni avverse di Grado 3-5 sono state dell'89% per pembrolizumab in associazione a lenvatinib e del 73% per la chemioterapia da sola.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici con pembrolizumab in monoterapia o in associazione a chemioterapia, a RT o a CRT o ad altri medicinali antitumorali o riportate nell'uso successivo all'immissione in commercio di pembrolizumab, sono elencate nella Tabella 2. Tali reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse note che si verificano con pembrolizumab o con i componenti della terapia di associazione somministrati singolarmente possono manifestarsi durante il trattamento in associazione a questi medicinali, anche se tali reazioni non sono state riportate negli studi clinici con la terapia di associazione.

Per ulteriori informazioni sulla sicurezza di pembrolizumab somministrato in associazione, fare riferimento al RCP dei rispettivi componenti della terapia di associazione.

Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con pembrolizumab[†]

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune			infezione delle vie urinarie
Comune	infezione polmonare	infezione polmonare	infezione polmonare
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	anemia
Comune	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febbrile, leucopenia, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Non comune	leucopenia, trombocitopenia immune, eosinofilia	anemia emolitica*, eosinofilia	eosinofilia
Raro	anemia emolitica*, linfocitopenia, emofagocitica, aplasia specifica della serie rossa	trombocitopenia immune	
Disturbi del sistema immunitario			
Comune	reazione correlata a infusione*	reazione correlata a infusione*	reazione correlata a infusione*
Non comune	sarcoidosi*		
Raro		sarcoidosi	
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido		
Patologie endocrine			
Molto comune	ipotiroidismo*	ipotiroidismo*	ipotiroidismo
Comune	ipertiroidismo	insufficienza surrenalica*, ipertiroidismo*, tiroidite*	insufficienza surrenalica*, ipertiroidismo, tiroidite*
Non comune	insufficienza surrenalica*, ipofisite*, tiroidite*	ipofisite*	ipofisite*
Raro	ipoparatiroidismo	ipoparatiroidismo	ipoparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune	appetito ridotto	ipokaliemia, appetito ridotto	appetito ridotto
Comune	iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia	iponatriemia, ipocalcemia	iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia
Non comune	diabete mellito di tipo 1*	diabete mellito di tipo 1*	diabete mellito di tipo 1*
Disturbi psichiatrici			
Molto comune		insonnia	
Comune	insonnia		insonnia
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	cefalea	neuropatia periferica, cefalea	cefalea, disgeusia
Comune	capogiro, neuropatia periferica, letargia, disgeusia	capogiro, disgeusia	capogiro, neuropatia periferica, letargia
Non comune	sindrome miastenica*, epilessia	encefalite*, epilessia, letargia	sindrome miastenica*, encefalite*
Raro	sindrome di Guillain-Barré*, encefalite*, mielite*, neurite ottica, meningite (asettica)*	sindrome miastenica*, sindrome di Guillain-Barré*, mielite, neurite ottica, meningite (asettica)	neurite ottica

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Patologie dell'occhio			
Comune	occhio secco	occhio secco	occhio secco
Non comune	uveite*	uveite*	uveite*
Raro	sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada		sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada
Patologie cardiache			
Comune	aritmia cardiaca [‡] (compresa fibrillazione atriale)	aritmia cardiaca [‡] (compresa fibrillazione atriale)	aritmia cardiaca [‡] (compresa fibrillazione atriale)
Non comune	miocardite, pericardite*, versamento pericardico	miocardite*, pericardite*, versamento pericardico	miocardite, versamento pericardico
Patologie vascolari			
Molto comune			ipertensione
Comune	ipertensione	ipertensione	
Non comune		vasculite*	vasculite*
Raro	vasculite*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	dispnea, tosse	dispnea, tosse	dispnea, tosse
Comune	polmonite*	polmonite*	polmonite*
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	diarrea, dolore addominale*, nausea, vomito, stipsi	diarrea, nausea, vomito, dolore addominale*, stipsi	diarrea, dolore addominale*, nausea, vomito, stipsi
Comune	colite*, bocca secca	colite*, gastrite*, bocca secca	colite*, pancreatite*, gastrite*, bocca secca
Non comune	pancreatite*, gastrite*, ulcerazione gastrointestinale*	pancreatite*, ulcerazione gastrointestinale*	ulcerazione gastrointestinale*
Raro	insufficienza esocrina pancreatica, perforazione dell'intestino tenue, malattia celiaca	insufficienza esocrina pancreatica, perforazione dell'intestino tenue, malattia celiaca	perforazione dell'intestino tenue
Non nota			insufficienza esocrina pancreatica, malattia celiaca
Patologie epatobiliari			
Comune	epatite*	epatite*	epatite*
Raro	colangite sclerosante	colangite sclerosante*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	prurito*, eruzione cutanea*	eruzione cutanea*, alopecia, prurito*	eruzione cutanea*, prurito*
Comune	reazioni cutanee severe*, eritema, dermatite, cute secca, vitiligine*, eczema, alopecia, dermatite acneiforme	reazioni cutanee severe*, eritema, dermatite, cute secca, dermatite acneiforme, eczema	reazioni cutanee severe*, dermatite, cute secca, eritema, dermatite acneiforme, alopecia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Non comune	psoriasi, cheratosi lichenoidi*, papula, cambiamento del colore dei capelli	psoriasi, cheratosi lichenoidi*, vitiligine*, papula	eczema, cheratosi lichenoidi*, psoriasi, vitiligine*, papula, cambiamento del colore dei capelli
Raro	sindrome di Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrolisi epidermica tossica	sindrome di Stevens-Johnson, eritema nodoso, cambiamento del colore dei capelli	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	dolore muscoloscheletrico*, artralgia	dolore muscoloscheletrico*, artralgia	artralgia, dolore muscoloscheletrico*, miosite*, dolore a un arto
Comune	miosite*, dolore a un arto, artrite*	miosite*, dolore a un arto, artrite*	artrite*
Non comune	tenosinovite*	tenosinovite*	tenosinovite*
Raro	sindrome di Sjögren	sindrome di Sjögren	sindrome di Sjögren
Patologie renali e urinarie			
Comune		danno renale acuto	nefrite*
Non comune	nefrite*	nefrite*, cistite non infettiva	
Raro	cistite non infettiva		cistite non infettiva
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	stanchezza, astenia, edema*, piressia	stanchezza, astenia, piressia, edema*	stanchezza, astenia, edema*, piressia
Comune	malattia simil-influenzale, brividi	malattia simil-influenzale, brividi	malattia simil-influenzale, brividi
Esami diagnostici			
Molto comune		alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata	lipasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, creatinina ematica aumentata
Comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, ipercalcemia, bilirubina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata	bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, ipercalcemia	amilasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, ipercalcemia
Non comune	amilasi aumentata	amilasi aumentata	

[†]Le frequenze delle reazioni avverse presentate nella Tabella 2 possono non essere completamente attribuibili a pembrolizumab da solo, ma possono includere il contributo della malattia di base o di altri medicinali usati in associazione.

[‡]In base ad una ricerca standard che comprende bradiaritmie e tachiaritmie.

*I termini seguenti rappresentano un gruppo di eventi correlati che descrivono una condizione medica anziché un singolo evento:

- anemia emolitica (anemia emolitica autoimmune e anemia emolitica Coombs negativa)
- reazione correlata a infusione (ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, ipersensibilità, reazione di ipersensibilità correlata a infusione, sindrome da rilascio di citochine e malattia da siero)
- sarcoidosi (sarcoidosi cutanea e sarcoidosi del polmone)
- ipotiroidismo (mixedema, ipotiroidismo immuno-mediato e ipotiroidismo autoimmune)
- insufficienza surrenalica (malattia di Addison, insufficienza corticosurrenalica acuta, insufficienza corticosurrenalica secondaria e insufficienza surrenalica primitiva)
- tiroidite (tiroidite autoimmune, tiroidite silente, disturbo della tiroide, tiroidite acuta e tiroidite immuno-mediata)
- ipertiroidismo (malattia di Graves)
- ipofisite (ipopituitarismo e ipofisite linfocitica)
- diabete mellito di tipo 1 (chetoacidosi diabetica)
- sindrome miastenica (miastenia grave, inclusa esacerbazione)
- encefalite (encefalite autoimmune e encefalite non infettiva)
- sindrome di Guillain Barré (neuropatia assonale e polineuropatia demielinizzante)
- mielite (inclusa mielite trasversa)
- meningite asettica (meningite e meningite non infettiva)
- uveite (corioretinite, irite e iridociclite)
- miocardite (miocardite autoimmune)
- pericardite (pericardite autoimmune, pleuropericardite e miopericardite)
- vasculite (vasculite del sistema nervoso centrale, aortite e arterite a cellule giganti)
- polmonite (malattia polmonare interstiziale, polmonite in via di organizzazione, polmonite immuno-mediata, malattia polmonare immuno-mediata e malattia polmonare autoimmune)
- dolore addominale (fastidio addominale, dolore addominale superiore e dolore addominale inferiore)
- colite (colite microscopica, enterocolite, enterocolite emorragica, colite autoimmune e enterocolite immuno-mediata)
- gastrite (gastrite erosiva, gastrite emorragica e gastrite immuno-mediata)
- pancreatite (pancreatite autoimmune, pancreatite acuta e pancreatite immuno-mediata)
- ulcerazione gastrointestinale (ulcera gastrica e ulcera duodenale)
- epatite (epatite autoimmune, epatite immuno-mediata, danno epatico da farmaci ed epatite acuta)
- colangite sclerosante (colangite immuno-mediata)
- prurito (orticaria, orticaria papulosa e prurito genitale)
- eruzione cutanea (esantema eritematoso, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare ed eruzione cutanea genitale)
- reazioni cutanee severe (eruzione esfoliativa, pemfigo e manifestazioni di Grado ≥ 3 delle seguenti condizioni: vasculite cutanea, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizzata, eritema multiforme, lichen planus, lichen planus orale, pemfigoide, prurito, prurito genitale, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculo papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso, necrosi cutanea e eruzione cutanea tossica)
- vitiligine (depigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea e ipopigmentazione della palpebra)
- cheratosi lichenoidale (lichen planus e lichen sclerosus)
- dolore muscoloscheletrico (fastidio muscoloscheletrico, dolore dorsale, rigidità muscoloscheletrica, dolore toracico muscoloscheletrico e torcicollo)
- miosite (mialgia, miopatia, miosite necrotizzante, polimialgia reumatica e rabdomiolisi)
- artrite (tumefazione articolare, poliartrite, versamento articolare, artrite autoimmune e artrite immuno-mediata)
- tenosinovite (tendinite, sinovite e dolore tendineo)
- nefrite (nefrite autoimmune, nefrite immuno-mediata, nefrite tubulo-interstiziale e insufficienza renale, insufficienza renale acuta o danno renale acuto con evidenza di nefrite, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrite acuta)
- edema (edema periferico, edema generalizzato, sovraccarico di liquidi, ritenzione di liquidi, edema delle palpebre ed edema delle labbra, edema della faccia, edema localizzato ed edema periorbitale)

Pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin (vedere paragrafo 4.2)

Quando pembrolizumab è somministrato in associazione a enfortumab vedotin, fare riferimento al RCP di enfortumab vedotin prima di iniziare il trattamento.

La sicurezza di pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin è stata valutata su 564 pazienti con carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico che avevano ricevuto 200 mg di pembrolizumab al Giorno 1 ed enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni.

Complessivamente, è stato osservato che l'incidenza delle reazioni avverse per pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin è maggiore rispetto a quella per pembrolizumab in monoterapia, riflettendo il contributo di enfortumab vedotin e la durata maggiore del trattamento della terapia di associazione.

Le reazioni avverse sono state generalmente simili a quelle osservate nei pazienti trattati con pembrolizumab o enfortumab vedotin in monoterapia. L'incidenza dell'eruzione cutanea maculo papulare di tutti i Gradi è stata del 36% (10% di Gradi 3-4), che è superiore rispetto a quella osservata con pembrolizumab in monoterapia.

In generale, le frequenze delle reazioni avverse sono state superiori nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto a quelli di età < 65 anni, in particolare per le reazioni avverse gravi (rispettivamente 56,3% e 35,3%) e per le reazioni di Grado ≥ 3 (rispettivamente 80,3% e 64,2%), simile a quanto osservato con la chemioterapia di confronto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati per le seguenti reazioni avverse immuno-mediate sono basati su pazienti che, negli studi clinici, hanno ricevuto pembrolizumab secondo quattro diversi regimi posologici (2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane, 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane o 200 mg ogni 3 settimane) (vedere paragrafo 5.1). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Reazioni avverse immuno-mediate (vedere paragrafo 4.4)

Polmonite immuno-mediata

La polmonite si è manifestata in 324 pazienti (4,2%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) e 9 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della polmonite è stato di 3,9 mesi (range: da 2 giorni a 27,2 mesi). La durata mediana è stata di 2,0 mesi (range: da 1 giorno a 51,0+ mesi). La polmonite si è manifestata più frequentemente in pazienti con un'anamnesi di precedente radioterapia sul torace (8,1%), rispetto a pazienti che non hanno ricevuto precedente radioterapia sul torace (3,9%). La polmonite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 131 pazienti (1,7%). In 196 pazienti la polmonite si è risolta, in 6 casi con sequele.

La polmonite si è manifestata in 230 pazienti (6,1%) con NSCLC, con casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) e 10 (0,3%). La polmonite si è manifestata nell'8,9% dei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con un'anamnesi di precedente radioterapia sul torace. Nei pazienti affetti da cHL, l'incidenza di polmonite (tutti i Gradi) variava dal 5,2% al 10,8% per i pazienti affetti da cHL rispettivamente nello studio KEYNOTE-087 (n=210) e nello studio KEYNOTE-204 (n=148).

Colite immuno-mediata

La colite si è manifestata in 158 pazienti (2,1%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 49 (0,6%), 82 (1,1%) e 6 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della colite è stato di 4,3 mesi (range: da 2 giorni a 24,3 mesi). La durata mediana è stata di 1,1 mese (range: da 1 giorno a 45,2 mesi). La colite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 48 pazienti (0,6%). In 132 pazienti la colite si è risolta, in 2 casi con sequele. Nei pazienti con CRC in trattamento con pembrolizumab in monoterapia (n=153), l'incidenza di colite è stata del 6,5% (tutti i Gradi), 2,0% di Grado 3 e 1,3% di Grado 4.

Epatite immuno-mediata

L'epatite si è manifestata in 80 pazienti (1,0%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 12 (0,2%), 55 (0,7%) e 8 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'epatite è stato di 3,5 mesi (range: da 8 giorni a 26,3 mesi). La durata mediana è stata di 1,3 mesi (range: da 1 giorno a 29,0+ mesi). L'epatite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 37 pazienti (0,5%). In 60 pazienti l'epatite si è risolta.

Nefrite immuno-mediata

La nefrite si è manifestata in 37 pazienti (0,5%) in terapia con pembrolizumab in monoterapia, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 11 (0,1%), 19 (0,2%) e 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della nefrite è stato di 4,2 mesi (range: da 12 giorni a 21,4 mesi). La durata mediana è stata di 3,3 mesi (range: da 6 giorni a 28,2+ mesi). La nefrite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 17 pazienti (0,2%). La nefrite si è risolta in 25 pazienti, in 5 casi con sequele. In pazienti con NSCLC non squamoso trattati con pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino (n=488), l'incidenza di nefrite è stata del 1,4% (tutti i Gradi), 0,8% di Grado 3 e 0,4% di Grado 4.

Endocrinopatie immuno-mediate

L'insufficienza surrenalica si è manifestata in 74 (1,0%) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 34 (0,4%), 31 (0,4%) e 4 (0,1%). Il tempo mediano di insorgenza dell'insufficienza surrenalica è stato di 5,4 mesi (range: da 1 giorno a 23,7 mesi). La durata mediana non è stata raggiunta (range: da 3 giorni a 40,1+ mesi). L'insufficienza surrenalica ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 13 pazienti (0,2%). In 28 pazienti l'insufficienza surrenalica si è risolta, in 11 casi con sequele.

L'ipofisite si è manifestata in 52 pazienti (0,7%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 23 (0,3%), 24 (0,3%) e 1 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipofisite è stato di 5,9 mesi (range: da 1 giorno a 17,7 mesi). La durata mediana è stata di 3,6 mesi (range: da 3 giorni a 48,1+ mesi). L'ipofisite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 14 pazienti (0,2%). In 23 pazienti l'ipofisite si è risolta, in 8 casi con sequele.

L'ipertiroidismo si è manifestato in 394 pazienti (5,2%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 108 (1,4%) e 9 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipertiroidismo è stato di 1,4 mesi (range: da 1 giorno a 23,2 mesi), e la durata mediana è stata di 1,6 mesi (range: da 4 giorni a 43,1+ mesi). L'ipertiroidismo ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 4 pazienti (0,1%). In 326 pazienti (82,7%) l'ipertiroidismo si è risolto, in 11 casi con sequele. In pazienti con melanoma, NSCLC e RCC trattati con pembrolizumab in monoterapia nel *setting* adiuvante (n=2 060), l'incidenza di ipertiroidismo è stata dell'11,0%, la maggior parte dei quali di Grado 1 o 2.

L'ipotiroidismo si è manifestato in 939 pazienti (12,3%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 687 (9,0%) e 8 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipotiroidismo è stato di 3,4 mesi (range: da 1 giorno a 25,9 mesi). La durata mediana non è stata raggiunta (range: da 2 giorni a 63,0+ mesi). L'ipotiroidismo ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 6 pazienti (0,1%). In 216 pazienti (23,0%) l'ipotiroidismo si è risolto, in 16 casi con sequele. In pazienti affetti da cHL (n=389) l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 17% tutti di Grado 1 o 2. In pazienti con HNSCC ricorrente o metastatico trattati con pembrolizumab in monoterapia (n=909), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 16,1% (tutti i Gradi) con 0,3% di Grado 3. In pazienti con HNSCC ricorrente o metastatico trattati con pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-FU (n=276), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 15,2%, tutti di Grado 1 o 2. In pazienti con HNSCC localmente avanzato resecabile trattati con pembrolizumab come trattamento neoadiuvante e in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante per il trattamento adiuvante (n=361), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 24,7%, tutti eventi di Grado 1 o 2. In pazienti trattati con pembrolizumab in associazione ad axitinib o lenvatinib (n=1 456), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 46,2% (tutti i Gradi) con 0,8% di Grado 3 o 4. In pazienti con melanoma, NSCLC e RCC trattati con pembrolizumab in monoterapia nel *setting* adiuvante (n=2 060), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 18,5%, la maggior parte dei quali di Grado 1 o 2.

Reazioni avverse cutanee immuno-mediate

Reazioni cutanee severe immuno-mediate si sono manifestate in 130 pazienti (1,7%) in terapia con pembrolizumab, inclusi casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) e 1 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza delle reazioni cutanee severe è stato di 2,8 mesi (range: da 2 giorni a 25,5 mesi). La durata mediana è stata di 1,9 mesi (range: da 1 giorno a

47,1+ mesi). Le reazioni cutanee severe hanno portato all'interruzione di pembrolizumab in 18 pazienti (0,2%). In 95 pazienti le reazioni cutanee severe si sono risolte, in 2 casi con sequele.

Sono stati osservati rari casi di SJS e TEN, alcuni dei quali ad esito fatale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Complicazioni di HSCT allogenico nel cHL

Dei 14 pazienti dello studio KEYNOTE-013 sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 6 pazienti hanno riportato GVHD acuta e 1 paziente ha riportato GVHD cronica, nessuna delle quali ad esito fatale. Due pazienti hanno manifestato VOD epatica, una delle quali ad esito fatale. Un paziente ha manifestato sindrome da attecchimento post-trapianto.

Dei 32 pazienti dello studio KEYNOTE-087 sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 16 pazienti hanno riportato GVHD acuta e 7 pazienti hanno riportato GVHD cronica, due delle quali ad esito fatale. Nessun paziente ha manifestato VOD epatica. Nessun paziente ha manifestato sindrome da attecchimento post-trapianto.

Dei 14 pazienti dello studio KEYNOTE-204 sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 8 pazienti hanno riportato GVHD acuta e 3 pazienti hanno riportato GVHD cronica, nessuna delle quali ad esito fatale. Nessun paziente ha manifestato VOD epatica. Un paziente ha manifestato sindrome da attecchimento post-trapianto.

Incremento dei valori degli enzimi epatici quando pembrolizumab viene associato ad axitinib nel RCC

In uno studio clinico in pazienti con RCC, precedentemente non trattati, in terapia con pembrolizumab in associazione ad axitinib, è stata osservata un'incidenza di ALT aumentata (20%) e AST aumentata (13%) di Grado 3 e 4 superiore rispetto a quella attesa. Il tempo mediano di insorgenza di ALT aumentata è stato di 2,3 mesi (range: da 7 giorni a 19,8 mesi). Nei pazienti con ALT ≥ 3 volte il LSN (Grado 2-4, n=116), l'ALT si è ridotta al Grado 0-1 nel 94% dei pazienti. Il 59% dei pazienti con ALT aumentata ha ricevuto corticosteroidi sistemici. Dei pazienti ristabiliti, 92 (84%) sono stati sottoposti a rechallenge con pembrolizumab (3%) o axitinib (31%) in monoterapia o in associazione (50%). Di questi pazienti il 55% non ha avuto recidive di ALT > 3 volte il LSN e quei pazienti con recidiva di ALT > 3 volte il LSN, si sono tutti ristabiliti. Non ci sono stati eventi epatici di Grado 5.

Alterazioni dei valori di laboratorio

Nei pazienti trattati con pembrolizumab in monoterapia, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale ad un'alterazione dei valori di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 9,9% per linfociti diminuiti, 7,3% per sodio diminuito, 5,7% per emoglobina diminuita, 4,6% per glucosio aumentato, 4,5% per fosfato diminuito, 3,1% per ALT aumentata, 2,9% per AST aumentata, 2,6% per fosfatasi alcalina aumentata, 2,2% per potassio diminuito, 2,1% per neutrofili diminuiti, 1,7% per bilirubina aumentata, 1,7% per piastrine diminuite, 1,7% per potassio aumentato, 1,6% per calcio aumentato, 1,4% per albumina diminuita, 1,3% per calcio diminuito, 1,2% per creatinina aumentata, 0,8% per leucociti diminuiti, 0,8% per magnesio aumentato, 0,6% per glucosio diminuito, 0,2% per magnesio diminuito e 0,2% per sodio aumentato.

Nei pazienti trattati con pembrolizumab in associazione a chemioterapia, a RT o a CRT, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale ad un'alterazione dei valori di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 36,2% per neutrofili diminuiti, 31,9% per linfociti diminuiti, 23,7% per leucociti diminuiti, 20,3% per emoglobina diminuita, 11,8% per piastrine diminuite, 9,6% per sodio diminuito, 7,8% per potassio diminuito, 7,2% per fosfato diminuito, 5,5% per glucosio aumentato, 5,2% per ALT aumentata, 4,6% per AST aumentata, 3,4% per calcio diminuito, 3,0% per bilirubina aumentata, 3,0% per potassio aumentato, 2,9% per creatinina aumentata, 2,4% per fosfatasi alcalina aumentata, 2,2% per albumina diminuita, 1,6% per calcio aumentato, 0,8% per glucosio diminuito e 0,4% per sodio aumentato.

Nei pazienti trattati con pembrolizumab in associazione ad axitinib o lenvatinib, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale ad un'alterazione dei valori di laboratorio di

Grado 3 o 4 è stata la seguente: 23,0% per lipasi aumentata (non misurata in pazienti trattati con pembrolizumab e axitinib), 12,3% per linfociti diminuiti, 11,4% per sodio diminuito, 11,2% per amilasi aumentata, 11,2% per trigliceridi aumentati, 10,4% per ALT aumentata, 8,9% per AST aumentata, 7,8% per glucosio aumentato, 6,8% per fosfato diminuito, 6,1% per potassio diminuito, 5,1% per potassio aumentato, 4,5% per colesterolo aumentato, 4,4% per creatinina aumentata, 4,2% per emoglobina diminuita, 4,0% per neutrofili diminuiti, 3,1% per fosfatasi alcalina aumentata, 3,0% per piastrine diminuite, 2,8% per bilirubina aumentata, 2,2% per calcio diminuito, 2,2% per magnesio aumentato, 1,7% per leucociti diminuiti, 1,5% per magnesio diminuito, 1,5% per protrombina INR aumentata, 1,4% per glucosio diminuito, 1,2% per albumina diminuita, 1,0% per calcio aumentato, 0,4% per sodio aumentato e 0,1% per emoglobina aumentata.

Immunogenicità

Negli studi clinici nei pazienti trattati con pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni tre settimane, 200 mg ogni tre settimane o 10 mg/kg di peso corporeo ogni due o tre settimane in monoterapia, 36 (1,8%) dei 2 034 pazienti valutabili sono risultati positivi ai test per la rilevazione di anticorpi anti-pembrolizumab emergenti in seguito al trattamento, di questi, 9 pazienti (0,4%) avevano anticorpi neutralizzanti nei confronti di pembrolizumab. Non c'è stata alcuna evidenza di un'alterazione del profilo farmacocinetico o di sicurezza con lo sviluppo di anticorpi anti-pembrolizumab o neutralizzanti pembrolizumab.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di pembrolizumab in monoterapia è stata valutata nello studio di Fase I/II KEYNOTE-051 su 161 pazienti pediatrici di età compresa tra 9 mesi e 17 anni con melanoma avanzato, linfoma o tumore solido positivo a PD-L1 avanzato, recidivato o refrattario alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane. La popolazione affetta da cHL (n=22) comprendeva pazienti di età compresa tra 11 e 17 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici era generalmente simile a quello osservato negli adulti in trattamento con pembrolizumab. Le reazioni avverse più comuni (riportate in almeno il 20% dei pazienti pediatrici) erano ipertensione (33%), vomito (30%), cefalea (26%), dolore addominale (22%), anemia (21%), tosse (21%) e stipsi (20%). La maggior parte delle reazioni avverse riferite nella monoterapia era di Grado 1 o 2. Settantasei pazienti (47,2%) avevano 1 o più reazioni avverse di Grado da 3 a 5, di cui 5 (3,1%) pazienti avevano 1 o più reazioni avverse che hanno portato alla morte. Le frequenze sono basate su tutte le reazioni avverse al farmaco riportate, indipendentemente dalla valutazione della causalità da parte dello sperimentatore. Al momento non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine di pembrolizumab negli adolescenti, trattati nel *setting* adiuvante, con melanoma in Stadio IIB, IIC e III.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono informazioni sul sovradosaggio con pembrolizumab.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori di PD-1/PDL-1 (proteina di morte cellulare programmata 1/ligando 1). Codice ATC: L01FF02

Meccanismo d'azione

KEYTRUDA è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che ha dimostrato di essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. KEYTRUDA potenzia le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 a PD-L1 e PD-L2, che sono espressi sulle cellule che presentano l'antigene e possono essere espressi dai tumori o da altre cellule nel microambiente tumorale.

L'effetto antiangiogenico di lenvatinib (multi-TKI) in associazione all'effetto immunostimolante di pembrolizumab (anti-PD-1) determina un microambiente tumorale con una maggiore attivazione delle cellule T per aiutare a superare la resistenza primaria e acquisita all'immunoterapia e può migliorare le risposte tumorali rispetto a entrambi i singoli trattamenti. In modelli murini preclinici, PD-1 insieme agli inibitori TKI hanno dimostrato una attività antitumorale potenziata rispetto a entrambi i singoli agenti.

Efficacia e sicurezza clinica

Le dosi di pembrolizumab di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane, 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane sono state valutate in studi clinici sul melanoma o NSCLC precedentemente trattato. Sulla base del modello e della simulazione delle relazioni dose/esposizione per l'efficacia e la sicurezza di pembrolizumab, non ci sono differenze clinicamente significative per l'efficacia o la sicurezza tra le dosi di 200 mg ogni 3 settimane, 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e 400 mg ogni 6 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Melanoma

KEYNOTE-006: studio controllato in pazienti con melanoma naïve al trattamento con ipilimumab

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-006, uno studio multicentrico, in aperto, controllato, di fase III per il trattamento del melanoma avanzato in pazienti che erano naïve a ipilimumab. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab a una dose di 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 (n=279) o 3 settimane (n=277) o a ricevere ipilimumab 3 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane (n=278). Non era richiesto che i pazienti con melanoma con mutazione BRAF V600E avessero ricevuto una precedente terapia con un inibitore di BRAF.

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione della malattia. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita a 12 settimane, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 48 e a seguire ogni 12 settimane.

Degli 834 pazienti, il 60% era di sesso maschile, il 44% aveva un'età ≥ 65 anni (età mediana 62 anni [range: 18-89]) e il 98% era di etnia bianca. Il 65% dei pazienti aveva uno Stadío M1c, il 9% aveva un'anamnesi positiva per metastasi cerebrali, il 66% non aveva ricevuto precedente terapia e il 34% aveva ricevuto una precedente terapia. Il 31% aveva un Performance Status ECOG pari a 1, il 69% aveva un Performance Status ECOG pari a 0 e il 32% aveva valori di LDH elevati. Mutazioni di BRAF sono state riportate in 302 (36%) pazienti. Tra i pazienti il cui tumore presentava mutazione di BRAF, 139 (46%) erano stati precedentemente trattati con un inibitore di BRAF.

Gli outcome primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS; valutata in base alla Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] review utilizzando i Criteri di Valutazione

della Risposta nei Tumori Solidi [RECIST], versione 1.1) e la sopravvivenza globale (OS). Gli outcome secondari di efficacia erano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la durata della risposta. La Tabella 3 riassume i principali risultati di efficacia nei pazienti naïve al trattamento con ipilimumab all'analisi finale effettuata dopo un minimo di 21 mesi di follow-up. Le Figure 1 e 2 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS in base ai risultati dell'analisi finale.

Tabella 3: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-006

Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane n=279	Ipilimumab 3 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=278
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-value†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	Non raggiunta (24; ND)	Non raggiunta (22; ND)	16 (14; 22)
PFS			
Numero (%) di pazienti con evento	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-value†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Migliore risposta obiettiva			
ORR % (IC 95%)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Risposta completa	13%	12%	5%
Risposta parziale	23%	25%	8%
Durata della risposta‡			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,0; 22,8+)	Non raggiunta (1,8; 22,8+)	Non raggiunta (1,1+; 23,8+)
% in corso a 18 mesi	68%§	71%§	70%§

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a ipilimumab) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

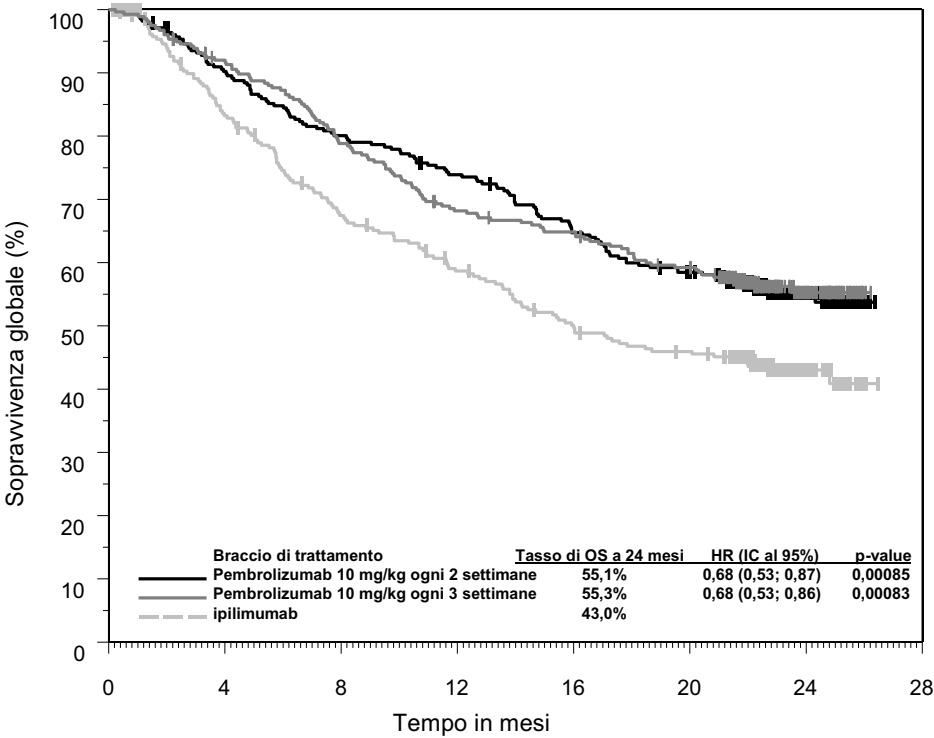
† In base al log-rank test stratificato

‡ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

§ In base alle stime di Kaplan-Meier

ND = non disponibile

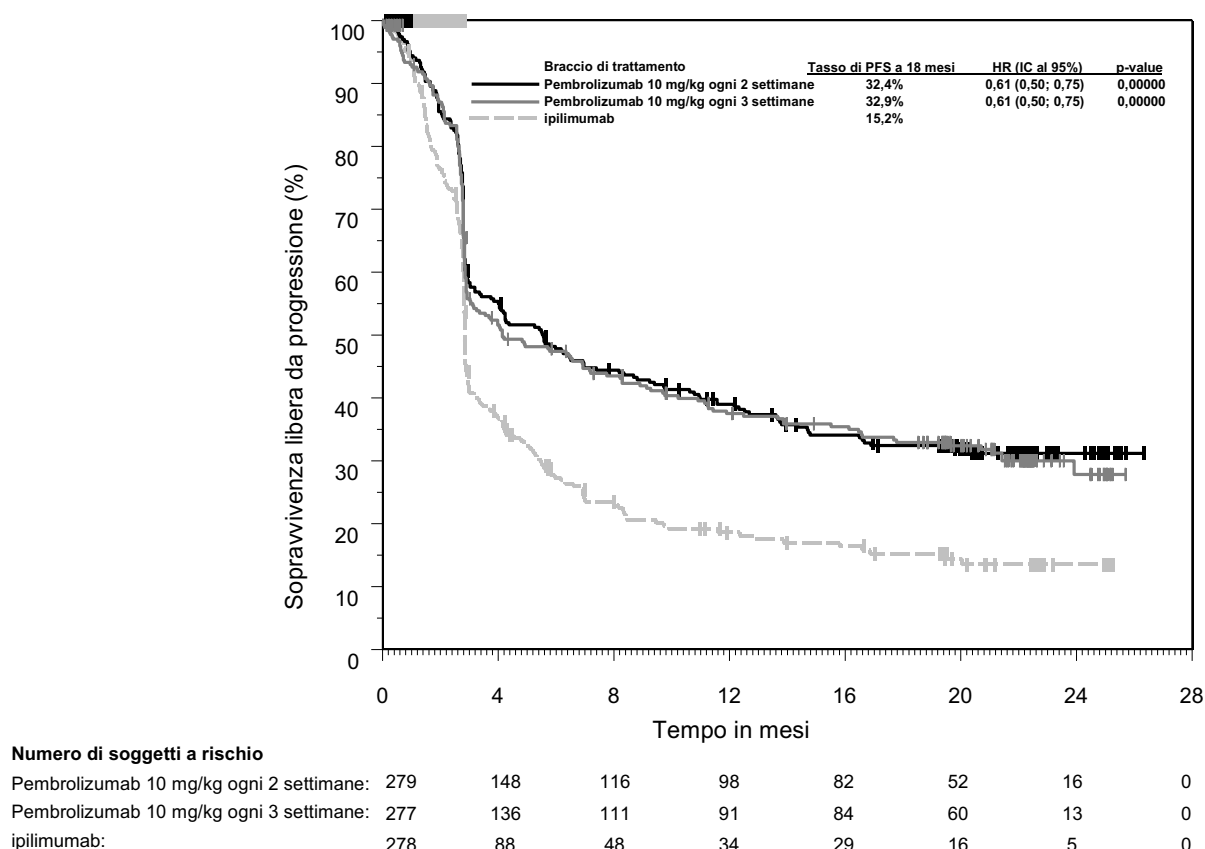
Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-006 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-006 (popolazione *intent-to-treat*)



KEYNOTE-002: studio controllato in pazienti con melanoma precedentemente trattati con ipilimumab

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-002, uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato per il trattamento del melanoma avanzato in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab e, in caso di mutazione BRAF V600, con un inibitore di BRAF o di MEK. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab a una dose di 2 (n=180) o 10 mg/kg di peso corporeo (n=181) ogni 3 settimane o a ricevere chemioterapia (n=179; dacarbazina, temozolomide, carboplatino, paclitaxel o carboplatino+paclitaxel). Lo studio ha escluso i pazienti affetti da malattia autoimmune o i pazienti in terapia con medicinali immunosoppressori; ulteriori criteri di esclusione erano un'anamnesi di reazioni avverse immuno-mediate gravi o potenzialmente pericolose per la vita causate dal trattamento con ipilimumab, definite come qualsiasi tossicità di Grado 4 o Grado 3 che abbia richiesto il trattamento con corticosteroidi (> 10 mg/die di prednisone o dose equivalente) per un periodo superiore alle 12 settimane; reazioni avverse in corso di Grado ≥ 2 causate dal precedente trattamento con ipilimumab; pregressa ipersensibilità severa ad altri anticorpi monoclonali; anamnesi di polmonite o malattia polmonare interstiziale; infezione da HIV, epatite B o epatite C e Performance Status ECOG ≥ 2 .

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Ai pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione. La valutazione del tumore è stata eseguita a 12 settimane, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 48, e a seguire ogni 12 settimane. I pazienti in trattamento con chemioterapia che presentavano progressione della malattia accertata con revisione indipendente dopo la prima valutazione di malattia programmata potevano passare all'altro braccio di trattamento (crossover) e ricevere in doppio cieco 2 mg/kg di peso corporeo o 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane.

Dei 540 pazienti, il 61% era di sesso maschile, il 43% aveva un'età ≥ 65 anni (età mediana 62 anni [range: 15-89]) e il 98% era di etnia bianca. L'82% aveva uno Stadío M1c, il 73% dei pazienti era stato sottoposto ad almeno due e il 32% a tre o più precedenti terapie sistemiche per il melanoma avanzato. Il 45% dei pazienti presentava un Performance Status ECOG pari a 1, il 40% aveva valori di LDH elevati e il 23% presentava tumore con una mutazione di BRAF.

Outcome primari di efficacia erano la PFS (Progression Free Survival) valutata in base alla IRO utilizzando i criteri RECIST versione 1.1 e l'OS (Overall Survival). Outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. La Tabella 4 riassume i principali risultati di efficacia all'analisi finale in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab e la Figura 3 presenta la curva di Kaplan-Meier per la PFS. Entrambi i bracci di pembrolizumab sono risultati superiori alla chemioterapia in termini di PFS, e non c'è stata alcuna differenza tra le dosi di pembrolizumab. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra pembrolizumab e la chemioterapia nell'analisi finale della OS che non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover. Dei pazienti randomizzati nel braccio con chemioterapia, il 55% ha effettuato il crossover e ha ricevuto successivamente il trattamento con pembrolizumab.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-002

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=181	Chemioterapia n=179
PFS			
Numero (%) di pazienti con evento	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-value†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-value†	0,1173	0,0106‡	---
Mediana in mesi (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Migliore risposta obiettiva			
ORR % (IC 95%)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Risposta completa	3%	7%	0%
Risposta parziale	19%	20%	5%
Durata della risposta§			
Mediana in mesi (range)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Non raggiunta (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% in corso a 12 mesi	73%¶	79%¶	0%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

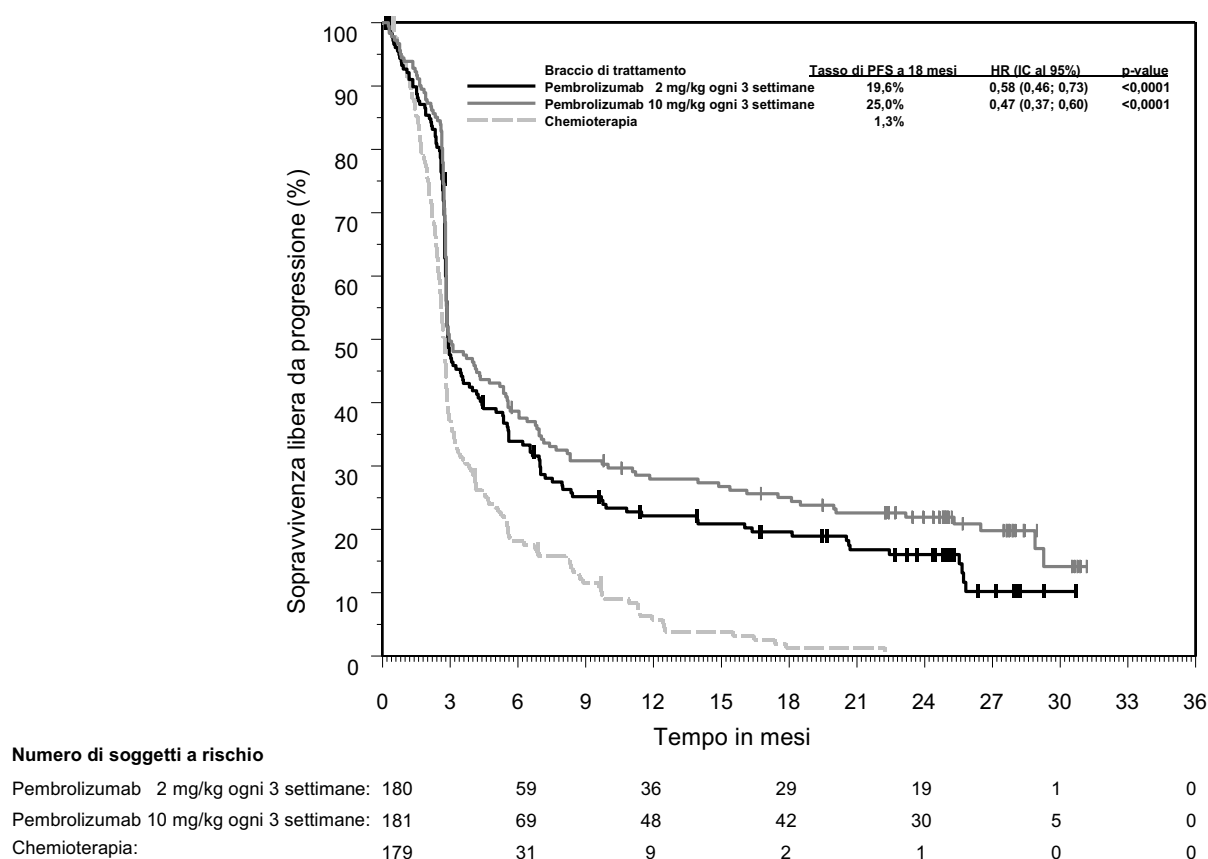
† In base al log-rank test stratificato

‡ Non statisticamente significativo dopo aggiustamento per molteplicità

§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale all'analisi finale

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-002 (popolazione *intent-to-treat*)



KEYNOTE-001: studio in aperto in pazienti con melanoma naïve e precedentemente trattati con ipilimumab

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab in pazienti con melanoma avanzato sono state valutate in uno studio non controllato, in aperto, KEYNOTE-001. L'efficacia è stata valutata in 276 pazienti appartenenti a due coorti definite, una che comprendeva pazienti precedentemente trattati con ipilimumab (e, in presenza di mutazione BRAF V600, con un inibitore di BRAF o di MEK) e l'altra che comprendeva pazienti naïve al trattamento con ipilimumab. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato al trattamento con pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane. I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Ai pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma di progressione. I criteri di esclusione erano simili a quelli dello studio KEYNOTE-002.

Degli 89 pazienti precedentemente trattati con ipilimumab che avevano ricevuto 2 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab, il 53% era di sesso maschile, il 33% di età ≥ 65 anni e l'età mediana era di 59 anni (range: 18-88). Tutti i pazienti tranne due erano di etnia bianca. L'84% dei pazienti presentava uno Stadio M1c e l'8% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali. Il 70% dei pazienti era stato sottoposto ad almeno due e il 35% a tre o più precedenti terapie sistemiche per il melanoma avanzato. Nel 13% della popolazione dello studio sono state riportate mutazioni di BRAF. Tutti i pazienti affetti da tumori con mutazione di BRAF erano stati precedentemente trattati con un inibitore di BRAF.

Dei 51 pazienti naïve al trattamento con ipilimumab che avevano ricevuto 2 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab, il 63% era di sesso maschile, il 35% di età ≥ 65 anni e l'età mediana era di 60 anni (range: 35-80). Tutti i pazienti tranne uno erano di etnia bianca. Il 63% dei pazienti aveva uno Stadio M1c e il 2% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali. Il 45% non era stato sottoposto in precedenza a terapia per il melanoma avanzato. In 20 (39%) pazienti sono state riportate mutazioni di

BRAF. Dei pazienti affetti da tumori con mutazione di BRAF, 10 (50%) erano stati precedentemente trattati con un inibitore di BRAF.

Outcome primario di efficacia era l'ORR (tasso di risposta globale) valutato mediante una revisione indipendente utilizzando i criteri RECIST 1.1. Outcome secondari di efficacia erano il tasso di controllo della malattia (DCR; che include risposta completa, risposta parziale e malattia stabile), la durata della risposta, PFS e OS. La risposta tumorale è stata valutata a intervalli di 12 settimane. La Tabella 5 riassume i principali risultati di efficacia nei pazienti precedentemente trattati o naïve al trattamento con ipilimumab, che avevano ricevuto pembrolizumab a una dose di 2 mg/kg di peso corporeo sulla base di un tempo minimo di follow-up di 30 mesi per tutti i pazienti.

Tabella 5: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-001

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti naïve al trattamento con ipilimumab n=51
Migliore risposta obiettiva* secondo IRO†		
ORR % (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Risposta completa	7%	12%
Risposta parziale	19%	24%
Tasso di controllo della malattia %‡	48%	49%
Durata della risposta§		
Mediana in mesi (range)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% in corso a 24 mesi¶	75%	71%
PFS		
Mediana in mesi (IC 95%)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Tasso di PFS a 12 mesi	34%	38%
OS		
Mediana in mesi (IC 95%)	18,9 (11; non disponibile)	28,0 (14; non disponibile)
Tasso di OS a 24 mesi	44%	56%

* Comprende pazienti che al basale non presentavano malattia misurabile in base a valutazioni radiologiche indipendenti

† IRO = Valutazione integrata radiologica e oncologica utilizzando i criteri RECIST 1.1

‡ In base alla migliore risposta di malattia stabile o in miglioramento

§ In base ai pazienti con risposta confermata da revisione indipendente, a partire dalla data della prima registrazione della risposta; n=23 per pazienti precedentemente trattati con ipilimumab; n=18 per pazienti naïve al trattamento con ipilimumab

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier

Nei pazienti precedentemente trattati con ipilimumab (n=84) e naïve al trattamento con ipilimumab (n=52) che avevano ricevuto 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane, i risultati erano simili a quelli osservati in pazienti trattati con 2 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane.

Analisi di sottopopolazione

Stato della mutazione di BRAF nel melanoma

Un'analisi di sottogruppo in pazienti con BRAF wild type (n=414; 77%) o BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF (n=126; 23%) è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-002, come riassunto nella Tabella 6.

Tabella 6: Risultati di efficacia secondo lo stato mutazionale di BRAF nello studio KEYNOTE-002

	BRAF wild type		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane (n=136)	Chemioterapia (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane (n=44)	Chemioterapia (n=42)
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Un'analisi di sottogruppo in pazienti con BRAF wild type (n=525; 63%), con BRAF mutato senza un precedente trattamento con inibitore di BRAF (n=163; 20%) e con BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF (n=139; 17%) è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-006, come riassunto nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia secondo lo stato mutazionale di BRAF nello studio KEYNOTE-006

	BRAF wild type		BRAF mutato senza un precedente trattamento con inibitore di BRAF		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=52)
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a ipilimumab) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Stato di PD-L1 nel melanoma

Un'analisi di sottogruppo in pazienti che erano PD-L1 positivi (espressione di PD-L1 in $\geq 1\%$ delle cellule tumorali e immunitarie associate al tumore rispetto a tutte le cellule tumorali vitali – punteggio MEL) vs. pazienti che erano PD-L1 negativi è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-002. L'espressione di PD-L1 è stata valutata retrospettivamente tramite esame immunoistochimico (IHC) con l'anticorpo anti-PD-L1 22C3. Tra i pazienti valutabili per l'espressione

di PD-L1 (79%), 69% (n=294) erano PD-L1 positivi e 31% (n=134) erano PD-L1 negativi. La Tabella 8 riassume i risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1.

Tabella 8: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-002

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Chemioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Chemioterapia
	PD-L1 positivo		PD-L1 negativo	
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Un'analisi di sottogruppo in pazienti che erano PD-L1 positivi (n=671; 80%) vs. pazienti che erano PD-L1 negativi (n=150; 18%) è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-006. Tra i pazienti valutabili per l'espressione di PD-L1 (98%), 82% erano PD-L1 positivi e 18% erano PD-L1 negativi. La Tabella 9 riassume i risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1.

Tabella 9: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-006

Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab
	PD-L1 positivo		PD-L1 negativo	
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a ipilimumab) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Melanoma oculare

In 20 soggetti con melanoma oculare inclusi nello studio KEYNOTE-001, non sono state riportate risposte obiettive; in 6 pazienti è stata riportata una stabilizzazione della malattia.

KEYNOTE-716: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con melanoma resecato in Stadio IIB o IIC

L'efficacia di pembrolizumab è stata valutata nel KEYNOTE-716, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo condotto su pazienti con melanoma resecato in Stadio IIB o IIC. Un totale di 976 pazienti è stato randomizzato (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni tre settimane (o la dose pediatrica [da 12 a 17 anni di età] di 2 mg/kg per via endovenosa [fino ad un massimo di 200 mg] ogni tre settimane (n=487) o placebo (n=489), fino ad un anno fino alla comparsa di recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata per Stadio T secondo l'ottava edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o da una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o da melanoma della mucosa o oculare. Non erano eleggibili i pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia per melanoma diversa dall'intervento

chirurgico. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio con immagini ogni sei mesi dalla randomizzazione fino al quarto anno, poi una volta all'anno dopo 5 anni dalla randomizzazione o fino alla comparsa di recidiva, a seconda di quale evento si fosse verificato prima.

Le caratteristiche basali dei 976 pazienti erano: età mediana di 61 anni (range: 16-87; 39% di età pari o superiore a 65 anni; 2 pazienti adolescenti [uno per braccio di trattamento]), il 60% di sesso maschile e PS ECOG pari a 0 (93%) e 1 (7%). Il 64% era in Stadio IIB e il 35% era in Stadio IIC.

L'outcome primario di efficacia era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS, *recurrence-free survival*) valutata dallo sperimentatore nell'intera popolazione, in cui la RFS è stata definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di insorgenza della prima recidiva (locale, regionale o metastasi a distanza) o decesso, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Gli outcome secondari erano la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS, *distant metastasis-free survival*) e l'OS nell'intera popolazione. L'OS non è stata formalmente valutata al momento di questa analisi. Lo studio, nella sua analisi *ad interim* pre-specificata, ha inizialmente dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della RFS (HR 0,65; IC 95% 0,46, 0,92; p-value = 0,00658) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo. I risultati provenienti dall'analisi finale pre-specificata della RFS a un follow-up mediano di 20,5 mesi sono riassunti nella Tabella 10. I risultati della RFS aggiornata a un follow-up mediano di 38,5 mesi sono stati coerenti con quelli dell'analisi finale della RFS per i pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo (HR 0,62; IC 95% 0,49, 0,79) (vedere Figura 4). Lo studio, nella sua analisi *ad interim* pre-specificata a un follow-up mediano di 26,9 mesi, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della DMFS (HR 0,64; IC 95% 0,47, 0,88; p-value = 0,00292) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo. I risultati provenienti dall'analisi finale pre-specificata della DMFS a un follow-up mediano di 38,5 mesi sono riassunti nella Tabella 10 e nella Figura 5.

Tabella 10: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-716

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=487	Placebo n=489
RFS		
Numero (%) di pazienti con evento	72 (15%)	115 (24%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-value (log-rank stratificato)†	0,00046	
DMFS		
Numero (%) di pazienti con evento	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,44; 0,79)	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value nominale in base al log-rank test stratificato per Stadio T secondo l'ottava edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

NR = non raggiunto

Figura 4: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da recidiva per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-716 (popolazione *intent-to-treat*)

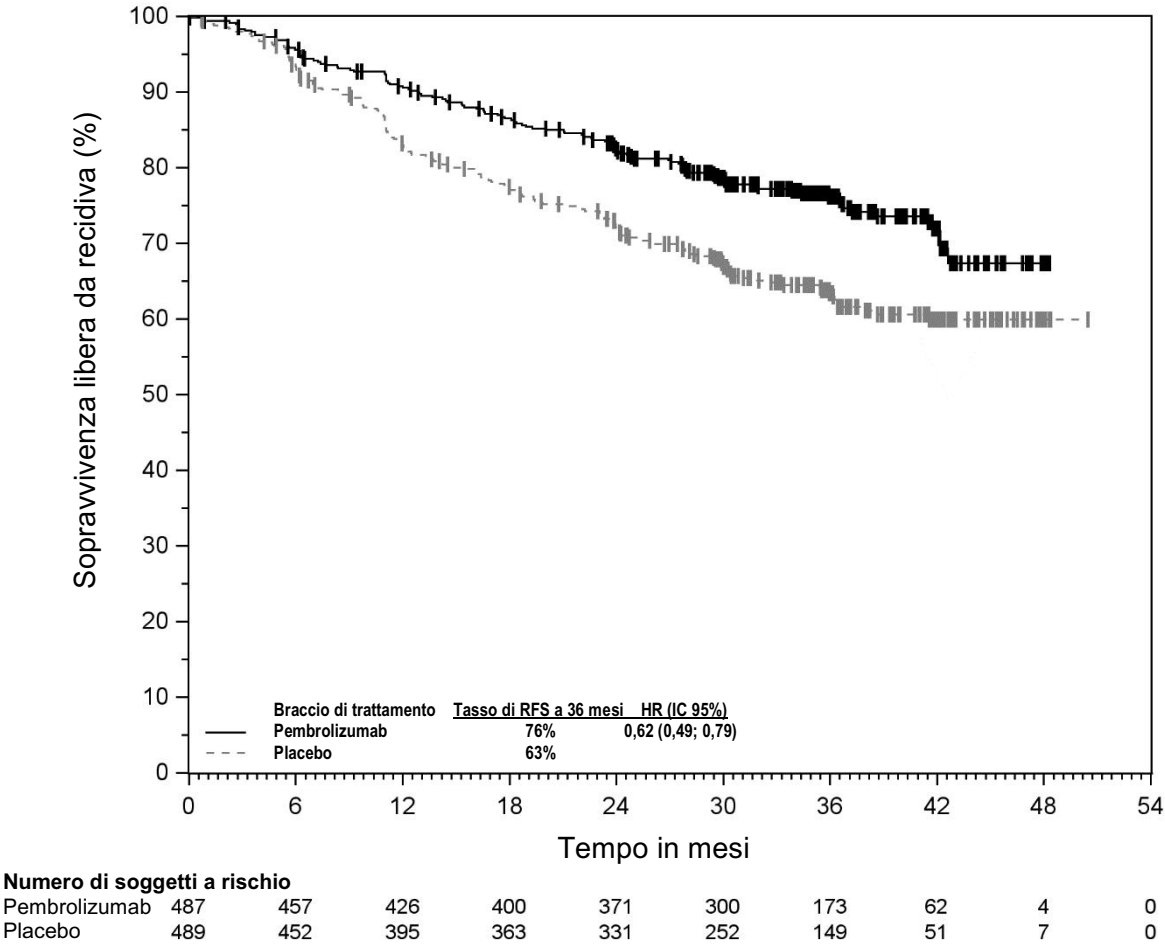
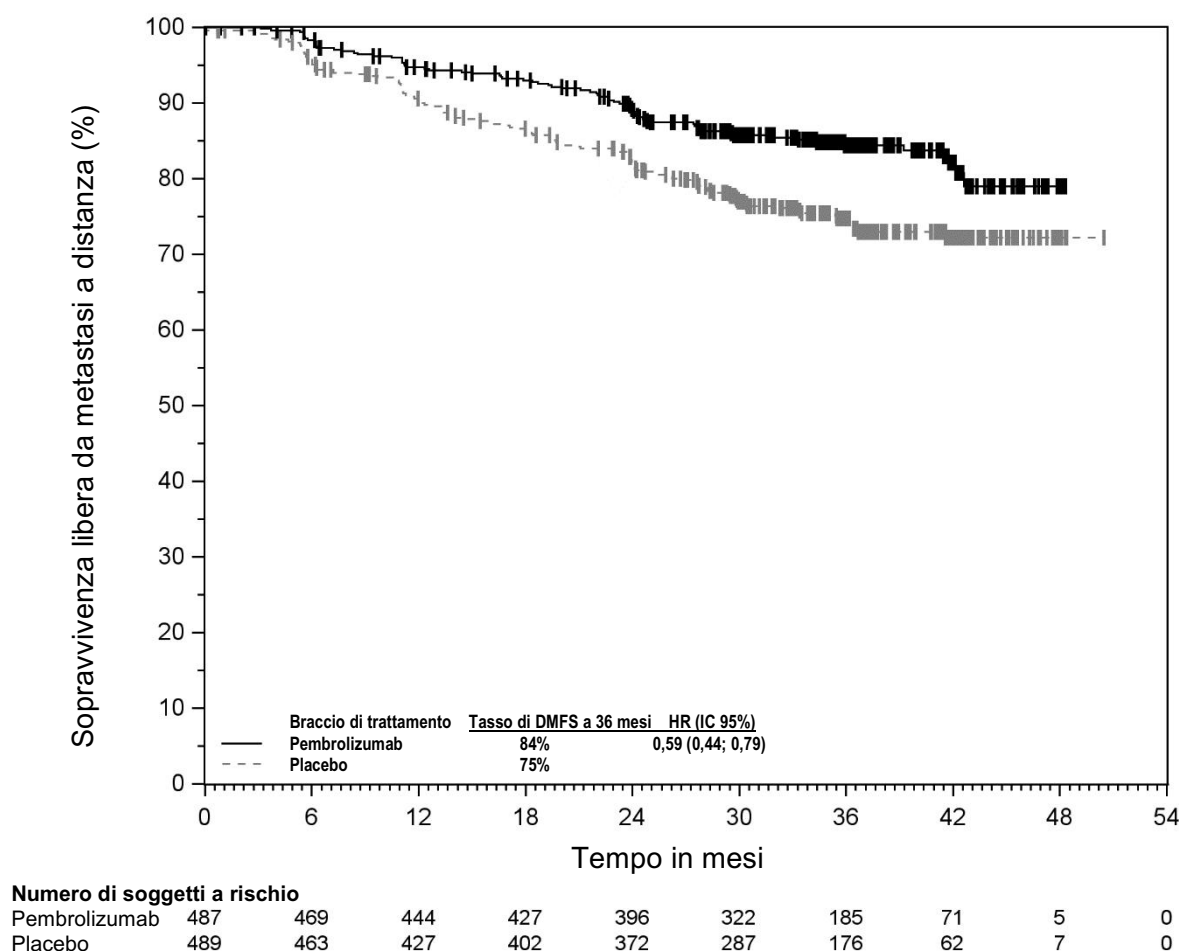


Figura 5: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da metastasi a distanza per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-716 (popolazione *intent-to-treat*)



KEYNOTE-054: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con melanoma completamente resecato in Stadio III

L'efficacia di pembrolizumab è stata valutata nel KEYNOTE-054, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo condotto su pazienti con melanoma completamente resecato in Stadio IIIA (metastasi dei linfonodi > 1 mm), IIIB o IIIC. Un totale di 1 019 pazienti adulti è stato randomizzato (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni tre settimane (n=514) o placebo (n=505), fino ad un anno, fino alla comparsa di recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata secondo la settima edizione dell'AJCC per Stadio (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 linfonodi positivi vs. IIIC linfonodi positivi ≥ 4) e per regione geografica (Nord America, paesi Europei, Australia e altri paesi designati). I pazienti dovevano essere stati sottoposti a dissezione linfonodale e, se indicato, a radioterapia entro 13 settimane prima dell'inizio del trattamento. Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o con melanoma della mucosa o oculare. Non erano eleggibili i pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia per melanoma diversa dall'intervento chirurgico o dall'interferone per melanomi primari spessi senza evidenza di coinvolgimento linfonodale. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio ogni 12 settimane dopo la prima dose di pembrolizumab per i primi due anni, poi ogni 6 mesi da 3 a 5 anni e successivamente annualmente.

Le caratteristiche basali dei 1 019 pazienti erano: età mediana di 54 anni (il 25% di età pari o superiore a 65 anni), il 62% di sesso maschile e un PS ECOG pari a 0 (94%) e 1 (6%). Il 16% era allo Stadio IIIA, il 46% era allo Stadio IIIB, il 18% era allo Stadio IIIC (1-3 linfonodi positivi) e il 20% era allo Stadio IIIC (linfonodi positivi ≥ 4), il 50% era positivo alla mutazione BRAF V600 e il 44% era BRAF wild type. L'espressione di PD-L1 è stata testata retrospettivamente mediante esame IHC con l'anticorpo 22C3 anti PD-L1; l'84% dei pazienti presentava melanoma PD-L1 positivo (espressione di PD-L1 in $\geq 1\%$ delle cellule tumorali e immunitarie associate al tumore rispetto a tutte le cellule tumorali vitali). È stato usato lo stesso sistema di attribuzione del punteggio di quello utilizzato per il melanoma metastatico (punteggio MEL).

Gli outcome primari di efficacia erano la RFS valutata dallo sperimentatore nell'intera popolazione e nella popolazione con tumore PD-L1 positivo, in cui la RFS è stata definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di insorgenza della prima recidiva (locale, regionale o metastasi a distanza) o morte, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Gli outcome secondari erano la DMFS e l'OS nell'intera popolazione e nella popolazione con tumore PD-L1 positivo. L'OS non è stata formalmente valutata al momento di queste analisi. Lo studio ha inizialmente dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della RFS (HR 0,57; IC 98,4% 0,43, 0,74; p-value < 0,0001) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo nella sua analisi *ad interim* pre-specificata. I risultati di efficacia aggiornati con un tempo di follow-up di 45,5 mesi sono riassunti nella Tabella 11 e nelle Figure 6 e 7.

Tabella 11: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-054

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=514	Placebo n=505
RFS		
Numero (%) di pazienti con evento	203 (40%)	288 (57%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Numero (%) di pazienti con evento	173 (34%)	245 (49%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR	40,0 (27,7; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-value (log-rank stratificato)	< 0,0001	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
NR = non raggiunto

Figura 6: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da recidiva per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-054 (popolazione *intent-to-treat*)

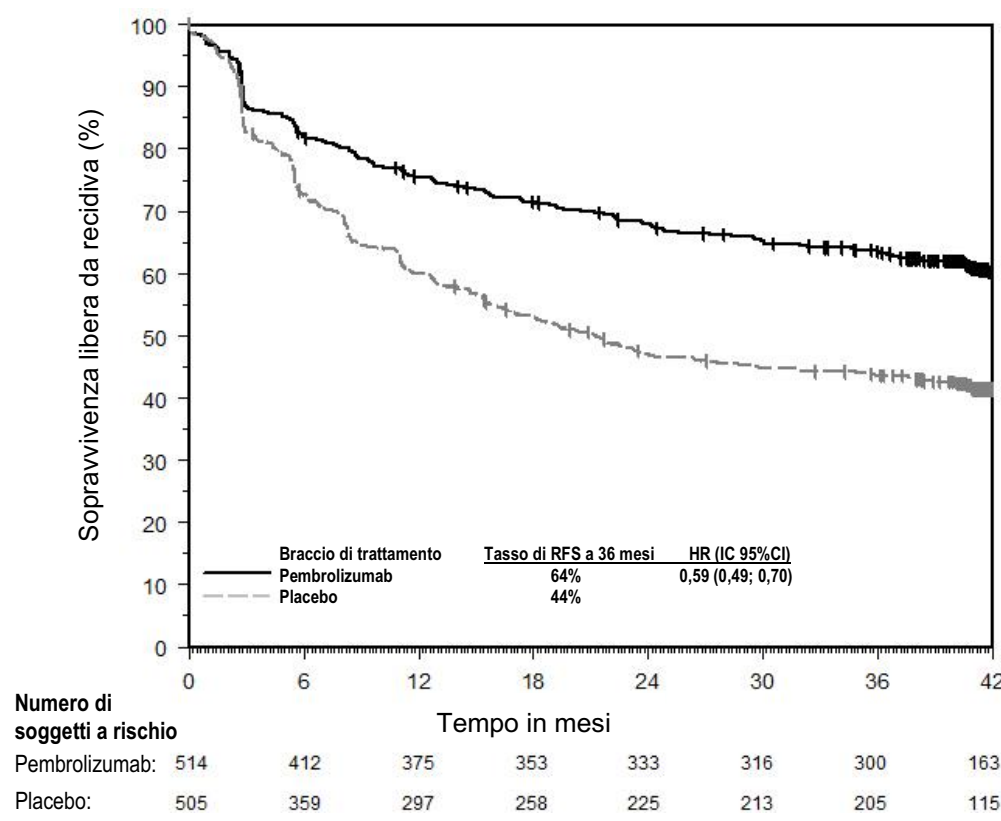
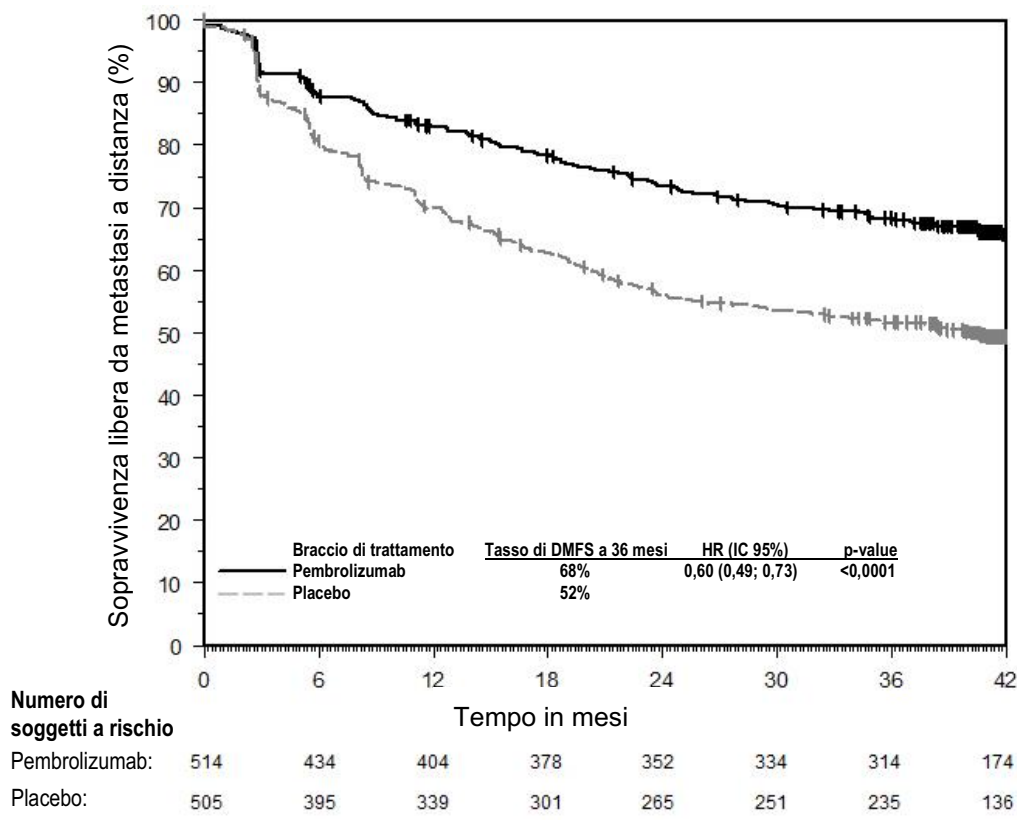


Figura 7: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da metastasi a distanza per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-054 (popolazione *intent-to-treat*)



Il beneficio della RFS e della DMFS è stato costantemente dimostrato in tutti i sottogruppi, compresi l'espressione tumorale di PD-L1, lo stato della mutazione di BRAF e lo Stadio della malattia (secondo la settima edizione dell'AJCC). Questi risultati sono stati coerenti quando riclassificati in un'analisi post-hoc secondo l'attuale sistema di stadiazione dell'ottava edizione dell'AJCC.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

KEYNOTE-671: studio controllato per il trattamento neoadiuvante e adiuvante di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) resecabile

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino, somministrato come trattamento neoadiuvante e continuato in monoterapia come trattamento adiuvante è stata studiata nel KEYNOTE-671, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I principali criteri di eleggibilità erano pazienti precedentemente non trattati con NSCLC resecabile ad alto rischio di recidiva (Stadio II, IIIA o IIIB (N2) secondo l'8ª edizione dell'AJCC), indipendentemente dall'espressione tumorale di PD-L1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I test per le aberrazioni genomiche tumorali o *driver* oncogeni non erano obbligatori per l'arruolamento.

I seguenti criteri di selezione definiscono i pazienti ad alto rischio di recidiva inclusi nell'indicazione terapeutica e che riflettono la popolazione di pazienti con Stadio II – IIIB (N2) secondo l'8ª edizione del sistema di stadiazione: dimensione del tumore > 4 cm; o tumori di qualsiasi dimensione con stato N1 o N2; o tumori invasivi delle strutture toraciche (invadono direttamente la pleura parietale, la parete toracica, il diaframma, il nervo frenico, la pleura mediastinica, il pericardio parietale, il mediastino, il cuore, i grandi vasi, la trachea, il nervo laringeo ricorrente, l'esofago, il corpo vertebrale, la carena); o tumori che coinvolgono il bronco principale con tumore > 4 cm; o tumori > 4 cm che causano atelettasia ostruttiva che si estende all'ilo; o tumori con nodulo(i) separato(i) nello stesso lobo o in un lobo ipsilaterale differente da quello del tumore del polmone primario.

Se indicato, i pazienti hanno ricevuto radioterapia adiuvante prima di pembrolizumab adiuvante o placebo. I pazienti con malattia autoimmune attiva che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo Stadio (II vs. III), espressione tumorale di PD-L1 (TPS \geq 50% o < 50%), istologia (squamoso vs. non squamoso) e regione geografica (Asia orientale vs. non-Asia orientale).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Braccio di trattamento A: pembrolizumab neoadiuvante 200 mg al Giorno 1 in associazione a cisplatino 75 mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² al Giorno 1 o gemcitabina 1 000 mg/m² ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni per un massimo di 4 cicli. A seguito di intervento chirurgico, pembrolizumab 200 mg è stato somministrato ogni 3 settimane per un massimo di 13 cicli.
- Braccio di trattamento B: placebo neoadiuvante al Giorno 1 in associazione a cisplatino 75 mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² al Giorno 1 o gemcitabina 1 000 mg/m² ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni per un massimo di 4 cicli. A seguito di intervento chirurgico, placebo è stato somministrato ogni 3 settimane per un massimo di 13 cicli.

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa. Il trattamento con pembrolizumab o placebo è stato proseguito fino a completamento del trattamento (17 cicli), fino alla progressione della malattia che precludeva un intervento chirurgico definitivo, fino a recidiva della malattia nella fase adiuvante, fino alla progressione della malattia per coloro che non sono stati sottoposti a intervento chirurgico o che hanno subito una resezione incompleta e sono entrati nella fase adiuvante o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale, alla Settimana 7 e alla Settimana 13 nella fase neoadiuvante ed entro 4 settimane prima dell'inizio della fase adiuvante. A seguito dell'inizio della fase adiuvante, la valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 16 settimane fino alla fine del 3°anno e a seguire ogni 6 mesi.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) valutata dallo sperimentatore. Gli outcome secondari di efficacia erano il tasso di risposta patologica completa (*pathological complete response*, pCR) e il tasso di risposta patologica maggiore (*major pathological response*, mPR) valutato da un comitato di revisione indipendente in cieco della patologia (BIPR).

Un totale di 797 pazienti è stato randomizzato nel KEYNOTE-671: 397 pazienti nel braccio pembrolizumab e 400 nel braccio placebo. Le caratteristiche basali erano: età mediana di 64 anni (range: da 26 a 83), 45% di età pari o superiore a 65 anni; 71% di sesso maschile; 61% di etnia bianca, 31% di etnia asiatica e 2% di etnia nera. Il 63% e il 37% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente; il 30% aveva malattia di Stadio II e il 70% di Stadio III; il 33% aveva TPS $\geq 50\%$ e il 67% aveva TPS $< 50\%$; il 43% aveva tumori con istologia squamosa e il 57% aveva tumori con istologia non squamosa; il 31% proveniva dall'Asia orientale. Il 4% dei pazienti aveva mutazioni di EGFR e nel 66% lo stato mutazionale di EGFR non era noto. Il 3% dei pazienti aveva traslocazioni di ALK e nel 68% lo stato di traslocazioni di ALK non era noto.

L'81% dei pazienti nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino è stato sottoposto a intervento chirurgico definitivo rispetto al 76% dei pazienti nel braccio chemioterapia contenente platino.

Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi di OS, EFS, pCR e mPR nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da pembrolizumab in monoterapia rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere placebo in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da solo placebo. All'analisi *ad interim* pre-specificata (tempo di follow-up mediano di 21,4 mesi (range: da 0,4 a 50,6 mesi)), l'HR di EFS era 0,58 (IC 95%: 0,46, 0,72; $p < 0,0001$) per i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da pembrolizumab in monoterapia rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere placebo in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da solo placebo. Al momento di questa analisi, i risultati di OS non erano maturi.

Nella Tabella 12 sono riassunti i principali risultati di efficacia all'analisi *ad interim* pre-specificata a un tempo mediano di follow-up di 29,8 mesi (range: da 0,4 a 62,0 mesi). Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e l'EFS sono mostrate nelle Figure 8 e 9.

Tabella 12: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-671

Endpoint	Pembrolizumab con chemioterapia/ Pembrolizumab n=397	Placebo con chemioterapia/ Placebo n=400
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	110 (28%)	144 (36%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-value‡	0,00517	
EFS		
Numero (%) di pazienti con evento	174 (44%)	248 (62%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,59 (0,48; 0,72)	

* In base alle stime di Kaplan-Meier

† In base al modello di regressione di Cox con trattamento come una covariata stratificata per stadio, espressione tumorale di PD-L1, istologia e regione geografica

‡ In base al log-rank test stratificato

NR = non raggiunto

Figura 8: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-671 (popolazione *intent-to-treat*)

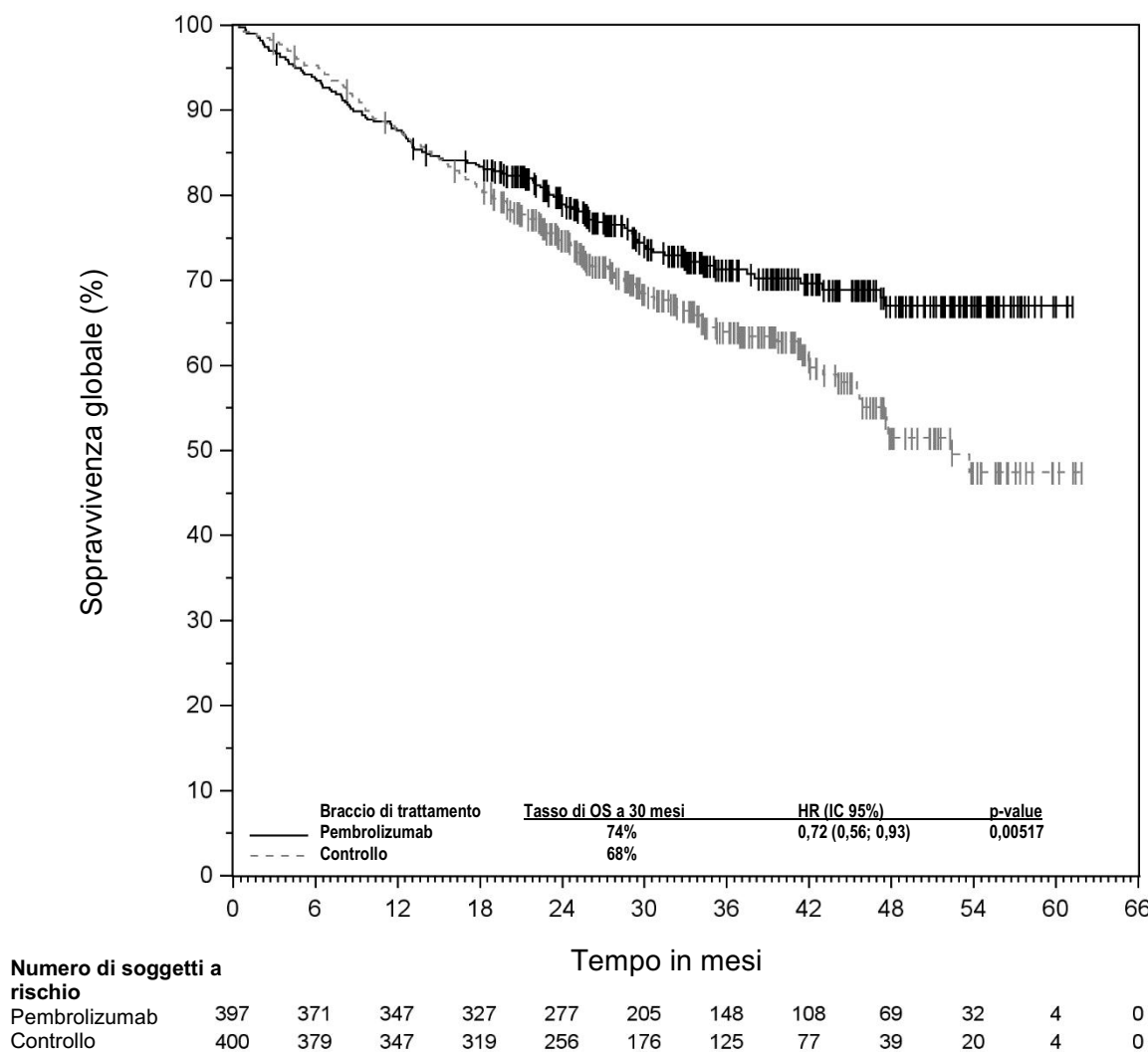
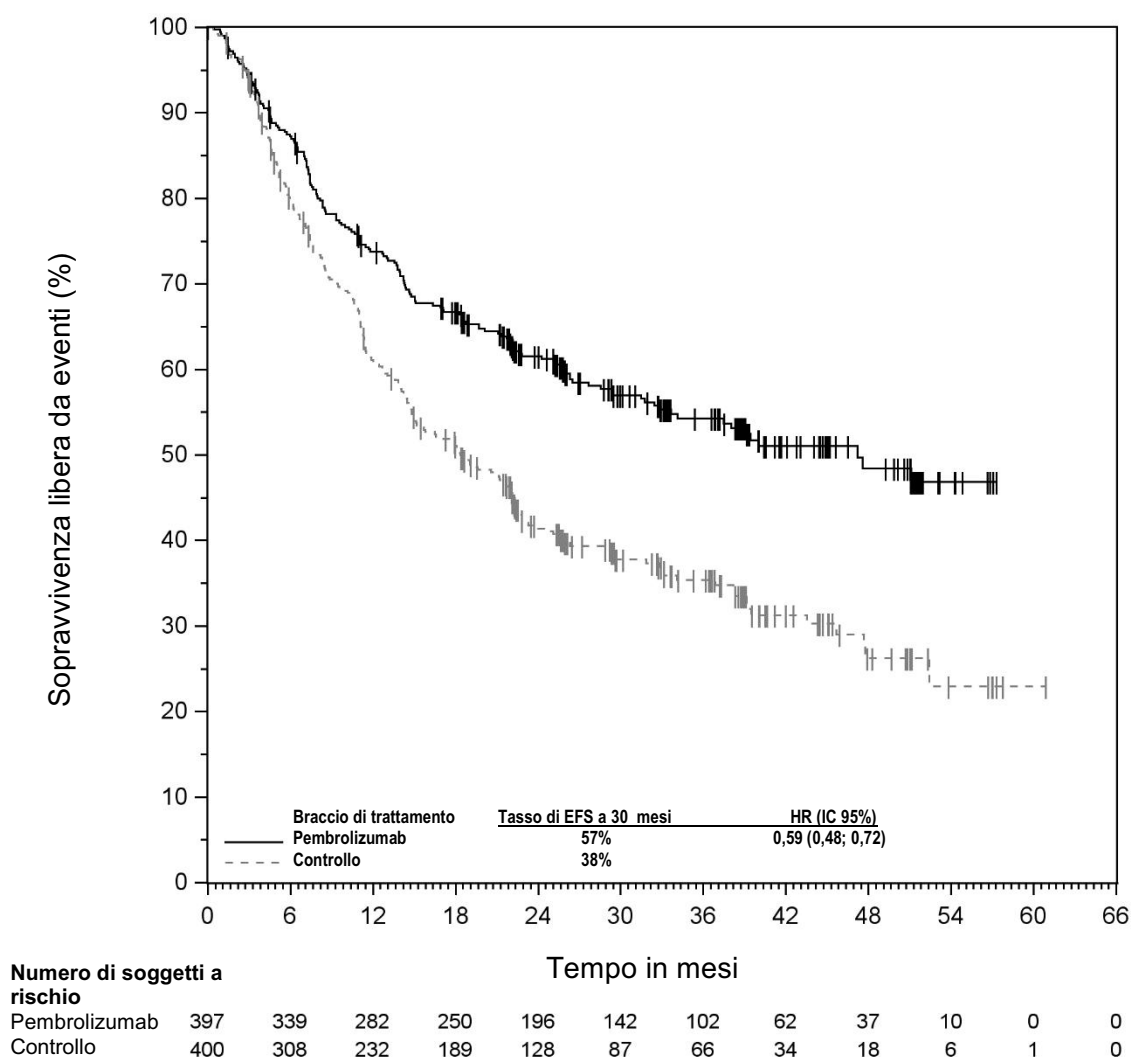


Figura 9: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-671 (popolazione *intent-to-treat*)



Nello studio KEYNOTE-671 è stata eseguita un'analisi esplorativa di sottogruppo post-hoc nei pazienti che avevano PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (braccio pembrolizumab [n=132; 33%] vs. braccio placebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (braccio pembrolizumab [n=127; 32%] vs. braccio placebo [n=115; 29%]) e TPS $< 1\%$ (braccio pembrolizumab [n=138; 35%] vs. braccio placebo [n=151; 38%]). L'HR di EFS era 0,48 (IC 95%: 0,33, 0,71) nei pazienti con TPS $\geq 50\%$, 0,52 (IC 95%: 0,36, 0,73) nei pazienti con TPS = 1 - 49% e 0,75 (IC 95%: 0,56, 1,01) nei pazienti con TPS $< 1\%$. L'HR di OS era 0,55 (IC 95%: 0,33, 0,92) nei pazienti con TPS $\geq 50\%$, 0,69 (IC 95%: 0,44, 1,07) nei pazienti con TPS = 1 - 49% e 0,91 (IC 95%: 0,63, 1,32) nei pazienti con TPS $< 1\%$.

KEYNOTE-091: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con NSCLC resecato

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-091, uno studio multicentrico, randomizzato, in triplo cieco, controllato con placebo condotto su pazienti affetti da NSCLC ad alto rischio di recidiva (Stadio IB [T2a ≥ 4 cm], II o IIIA secondo la 7^a edizione dell'AJCC) a seguito di resezione chirurgica completa, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, che non avevano ricevuto precedente radioterapia neoadiuvante e/o chemioterapia neoadiuvante e che non avevano ricevuto in precedenza o pianificato radioterapia adiuvante per il tumore maligno in atto. I test per le aberrazioni genomiche tumorali/driver oncogeni non erano obbligatori per l'arruolamento.

I seguenti criteri di selezione definiscono i pazienti ad alto rischio di recidiva inclusi nell'indicazione terapeutica e che riflettono la popolazione di pazienti con Stadío IB [T2a \geq 4 cm], II o IIIA secondo la 7ª edizione del sistema di stadiazione: dimensione del tumore \geq 4 cm; o tumori di qualsiasi dimensione con stato N1 o N2; o tumori invasivi delle strutture toraciche (invadono direttamente la pleura parietale, la parete toracica, il diaframma, il nervo frenico, la pleura mediastinica, il pericardio parietale, il mediastino, il cuore, i grandi vasi, la trachea, il nervo laringeo ricorrente, l'esofago, il corpo vertebrale, la carena); o tumori che coinvolgono il bronco principale a meno di 2 cm di distanza dalla carena, ma senza coinvolgimento della carena; o tumori associati ad atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; o tumori con nodulo(i) separato(i) nello stesso lobo o in un lobo ipsilaterale differente da quello del tumore primario. Lo studio non ha incluso pazienti che avevano stato N2 con tumori che invadevano anche il mediastino, il cuore, i grandi vasi, la trachea, il nervo laringeo ricorrente, l'esofago, il corpo vertebrale, la carena o con nodulo(i) tumorale(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale differente.

I pazienti potevano aver ricevuto o meno una chemioterapia adiuvante come raccomandato dal medico. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o che avevano ricevuto più di 4 cicli di chemioterapia adiuvante non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo Stadío (IB vs. II vs. IIIA), chemioterapia adiuvante (nessuna chemioterapia adiuvante vs. chemioterapia adiuvante), stato di PD-L1 (TPS < 1% [negativo] vs. TPS 1-49% vs. TPS \geq 50%) e regione geografica (Europa occidentale vs. Europa orientale vs. Asia vs. Resto del mondo). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab 200 mg (n=590) o placebo (n=587) per via endovenosa ogni 3 settimane.

Il trattamento è stato proseguito fino a recidiva della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a circa 1 anno (18 dosi). I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio con immagini ogni 12 settimane dopo la prima dose di pembrolizumab per il primo anno, poi ogni 6 mesi per gli anni da 2 a 3 e successivamente ogni anno fino alla fine del 5° anno. Dopo il 5° anno, il monitoraggio con immagini è stato eseguito secondo lo standard di cura locale.

Dei 1 177 pazienti randomizzati, 1 010 (86%) hanno ricevuto chemioterapia adiuvante a base di platino dopo resezione completa. Tra questi 1 010 pazienti nello studio KEYNOTE-091, le caratteristiche basali erano: età mediana di 64 anni (range: da 35 a 84), il 49% di età pari o superiore a 65 anni; il 68% di sesso maschile; il 77% di etnia bianca, il 18% di etnia asiatica, l'86% fumatori o ex fumatori. Il 61% e il 39% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente. Il 12% aveva malattia di Stadío IB (T2a \geq 4 cm), il 57% di Stadío II e il 31% di Stadío IIIA. Il 39% aveva un'espressione tumorale di PD-L1 TPS < 1% [negativo], il 33% aveva TPS 1-49%, il 28% aveva TPS \geq 50%. Il 7% aveva mutazioni note di EGFR, il 38% era senza mutazioni di EGFR e nel 56% lo stato mutazionale di EGFR non era noto. Il 52% proveniva dall'Europa occidentale, il 20% dall'Europa orientale, il 17% dall'Asia e l'11% dal Resto del mondo.

Gli outcome primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) valutata dallo sperimentatore nella popolazione totale e nella popolazione con espressione tumorale di PD-L1 TPS \geq 50%, dove la DFS era definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di insorgenza della prima recidiva (recidiva locale/regionale, metastasi a distanza), un secondo tumore maligno o decesso, a seconda di quale evento si sia verificato per primo. Gli outcome secondari di efficacia erano la DFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione con espressione tumorale di PD-L1 TPS \geq 1% e l'OS nella popolazione totale e nelle popolazioni con espressione tumorale di PD-L1 TPS \geq 50% e TPS \geq 1%.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della DFS nella popolazione totale [HR = 0,76 (IC 95%: 0,63, 0,91; p = 0,0014)] ad un'analisi *ad interim* pre-specificata con un tempo mediano di follow-up di 32,4 mesi (range: da 0,6 a 68 mesi) per i pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto ai pazienti randomizzati nel braccio placebo. Nella Tabella 13 e nella

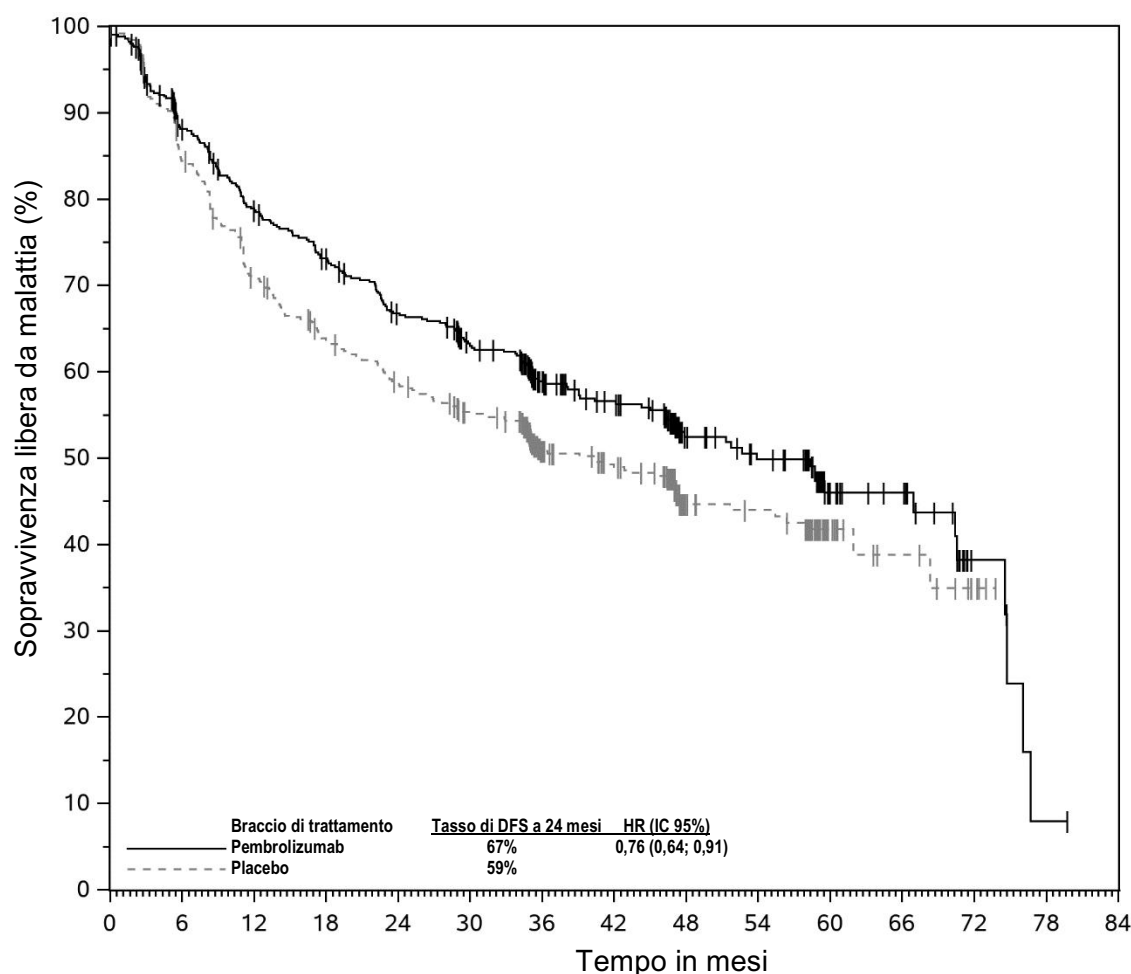
Figura 10 sono riassunti i risultati di efficacia nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante all'analisi finale della DFS eseguita ad un tempo mediano di follow-up di 46,7 mesi (range: da 0,6 a 84,2). Al momento di questa analisi, i risultati di OS non erano maturi con solo il 58% degli eventi di OS pre-specificati nella popolazione totale. Un'analisi esplorativa di OS ha suggerito una tendenza a favore di pembrolizumab rispetto al placebo con un HR di 0,79 (IC 95%: 0,62, 1,01) nei pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante.

Tabella 13: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-091 nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=506	Placebo n=504
DFS		
Numero (%) di pazienti con evento	225 (44%)	262 (52%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediana in mesi (IC 95%)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* In base al modello di regressione multivariata di Cox

Figura 10: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattia per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-091 (nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

KEYNOTE-024: studio controllato in pazienti con NSCLC naïve al trattamento

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-024, uno studio multicentrico, in aperto, controllato per il trattamento di NSCLC metastatico non precedentemente trattato. I pazienti esprimevano PD-L1 con TPS $\geq 50\%$ in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=154) o una chemioterapia contenente platino scelta dallo sperimentatore (n=151; pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. I pazienti con NSCLC non squamoso potevano ricevere pemetrexed come terapia di mantenimento). I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia. Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. I pazienti in assenza di progressione della malattia potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. Lo studio ha escluso i pazienti con aberrazioni genomiche tumorali di EGFR o ALK; pazienti affetti da malattia autoimmune per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento; pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. La valutazione del tumore veniva effettuata ogni 9 settimane. I pazienti in trattamento con chemioterapia che presentavano progressione di malattia accertata con revisione indipendente potevano passare all'altro braccio di trattamento (crossover) e ricevere pembrolizumab.

Le caratteristiche basali dei 305 pazienti dello studio KEYNOTE-024, erano: età mediana di 65 anni (54% di età pari o superiore a 65 anni); 61% di sesso maschile; 82% di etnia bianca e 15% di etnia asiatica; 35% e 65% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Le caratteristiche della malattia erano istologia squamosa (18%) e non squamosa (82%); M1 (99%); metastasi cerebrali (9%).

L'outcome primario di efficacia era la PFS valutata da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'OS e l'ORR (valutati dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Nella Tabella 14 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione *intent-to-treat* (ITT). I risultati di PFS e ORR sono stati ottenuti da un'analisi *ad interim* con follow-up mediano di 11 mesi. I risultati di OS sono stati ottenuti all'analisi finale con follow-up mediano di 25 mesi.

Tabella 14: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-024

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=154	Chemioterapia n=151
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	73 (47%)	116 (77%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-value†	<0,001	
Mediana in mesi (IC 95%)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	73 (47%)	96 (64%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-value†	0,002	
Mediana in mesi (IC 95%)	30,0 (18,3; ND)	14,2 (9,8; 19,0)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Risposta completa	4%	1%
Risposta parziale	41%	27%
Durata della risposta‡		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% con durata ≥ 6 mesi	88%§	59%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† In base al log-rank test stratificato

‡ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

§ In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 43 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 16 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

ND = non disponibile

Figura 11: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-024 (popolazione *intent-to-treat*)

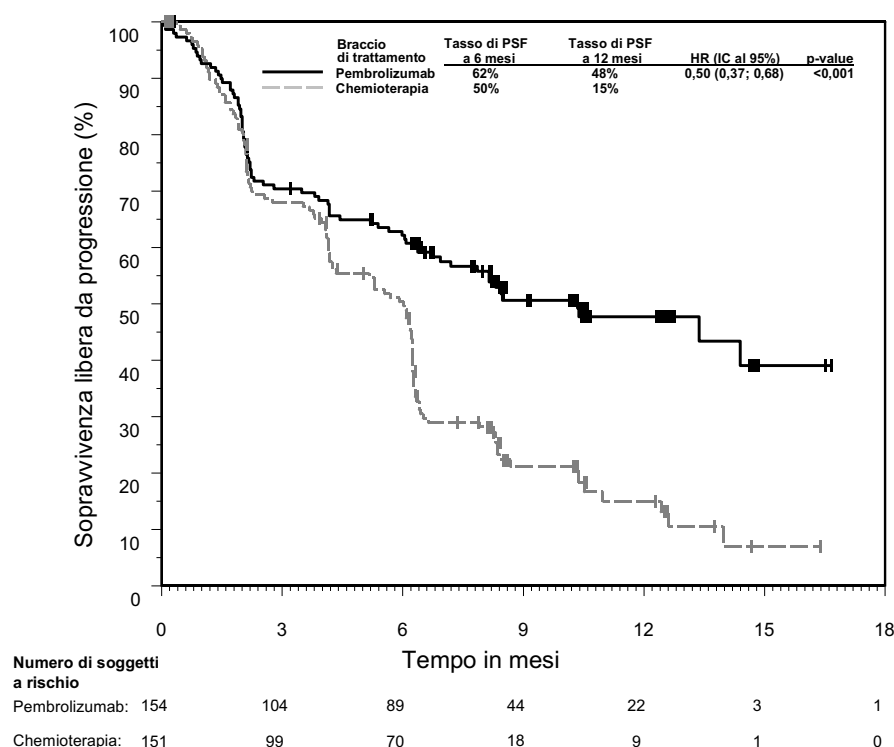
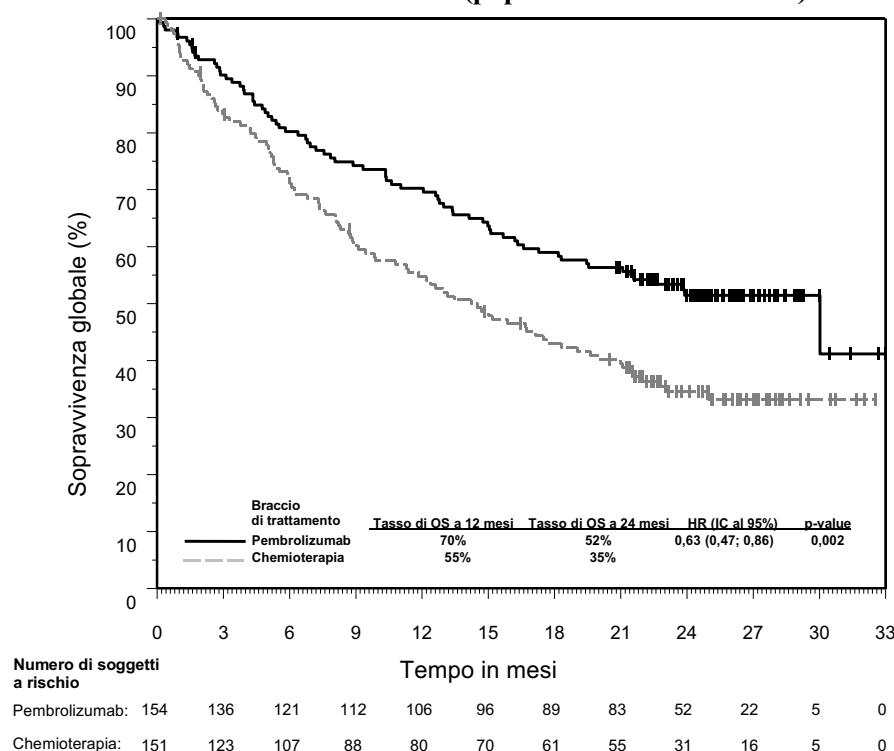


Figura 12: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-024 (popolazione *intent-to-treat*)



In un'analisi di sottogruppo, un ridotto beneficio di sopravvivenza di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia è stato osservato nel un piccolo numero di pazienti che non aveva mai fumato; tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti, non è possibile trarre alcuna conclusione definitiva da questi dati.

KEYNOTE-042: studio controllato in pazienti con NSCLC naïve al trattamento

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-042, uno studio multicentrico, controllato per il trattamento di NSCLC localmente avanzato o metastatico non precedentemente trattato. Il disegno dello studio è stato simile a quello dello studio KEYNOTE-024, ad eccezione del fatto che i pazienti esprimevano PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=637) o una chemioterapia contenente platino scelta dallo sperimentatore (n=637; pemetrexed+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. I pazienti con NSCLC non squamoso potevano ricevere pemetrexed come terapia di mantenimento). La valutazione dello stato del tumore veniva effettuata ogni 9 settimane per le prime 45 settimane e a seguire ogni 12 settimane.

Tra i 1 274 pazienti dello studio KEYNOTE-042, 599 (47%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un TPS $\geq 50\%$ in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 599 pazienti comprendevano: età mediana di 63 anni (45% di età pari o superiore a 65 anni); 69% di sesso maschile; 63% di etnia bianca e 32% di etnia asiatica; 17% di etnia ispanica o latina; un Performance Status ECOG pari a 0 e 1 rispettivamente nel 31% e 69%. Le caratteristiche della malattia erano istologia squamosa (37%) e non squamosa (63%); Stadio IIIA (0,8%); Stadio IIIB (9%); Stadio IV (90%); e metastasi cerebrali trattate (6%).

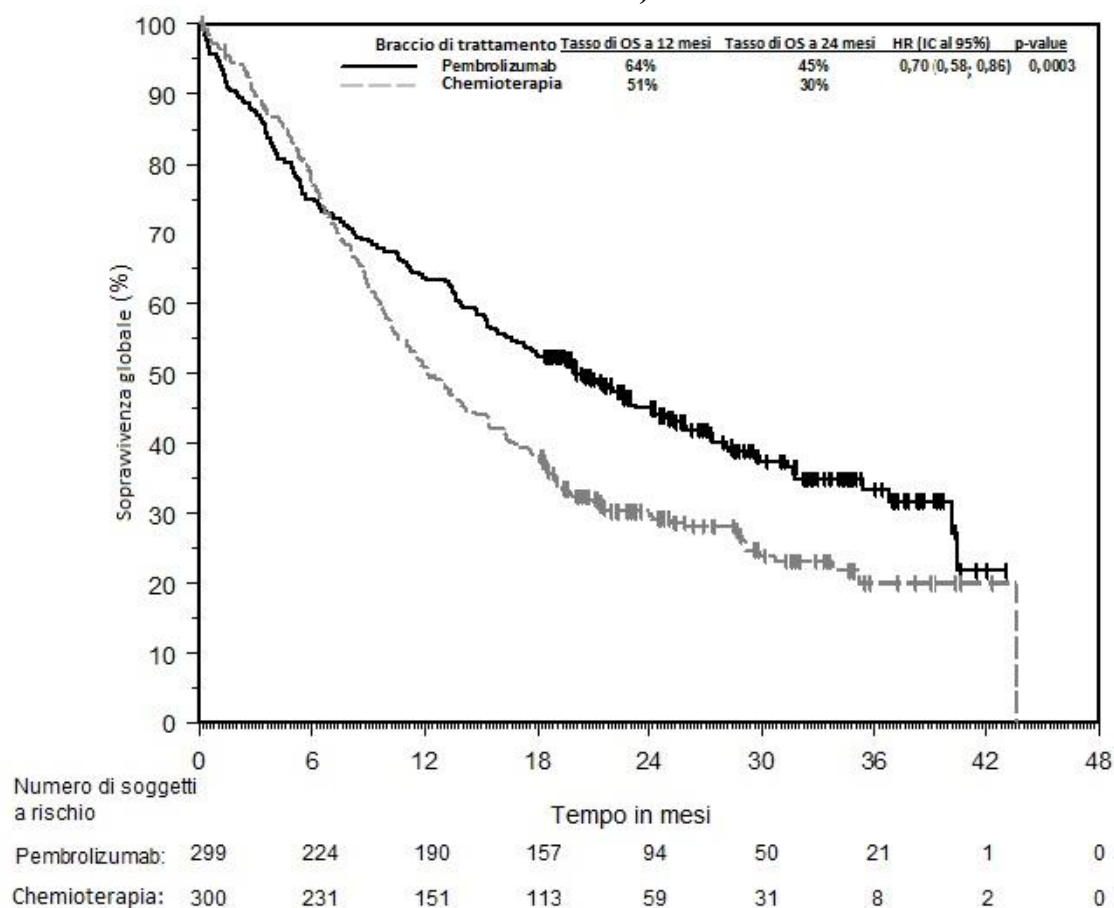
L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli outcome secondari di efficacia erano la PFS e l'ORR (valutati dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 TPS $\geq 1\%$ randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia (HR 0,82; IC 95% 0,71, 0,93 all'analisi finale) e nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 TPS $\geq 50\%$ randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia. Nella Tabella 15 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione TPS $\geq 50\%$ all'analisi finale eseguita con follow-up mediano di 15,4 mesi. La Figura 13 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS nella popolazione TPS $\geq 50\%$ sulla base dell'analisi finale.

Tabella 15: Risultati di efficacia (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) nello studio KEYNOTE-042

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=299	Chemioterapia n=300
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	180 (60%)	220 (73%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-value†	0,0003	
Mediana in mesi (IC 95%)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	238 (80%)	250 (83%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediana in mesi (IC 95%)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Risposta completa	1%	0,3%
Risposta parziale	38%	32%
Durata della risposta‡		
Mediana in mesi (range)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% con durata ≥ 18 mesi	57%	34%

- * Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
- † In base al log-rank test stratificato
- ‡ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Figura 13: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-042 (paziente con espressione di PD-L1 TPS $\geq 50\%$, popolazione *intent-to-treat*)



I risultati di un'analisi esplorativa di sottogruppo post-hoc hanno indicato una tendenza al ridotto beneficio di sopravvivenza di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, sia nei primi 4 mesi che per tutta la durata del trattamento, in pazienti che non avevano mai fumato. Tuttavia, a causa della natura esplorativa di questa analisi di sottogruppo, non è possibile trarre alcuna conclusione definitiva.

KEYNOTE-189: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con NSCLC non squamoso naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino è stata studiata nel KEYNOTE-189, uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco. I principali criteri di eleggibilità sono stati NSCLC metastatico non squamoso, nessun precedente trattamento sistemico per NSCLC metastatico e assenza di aberrazioni genomiche tumorali di EGFR o ALK. Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento; i pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere uno dei seguenti regimi di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg in associazione a pemetrexed 500 mg/m² e, a scelta dello sperimentatore, cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min, per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli, seguito da pembrolizumab 200 mg in associazione a pemetrexed 500 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane (n=410)

- Placebo con pemetrexed 500 mg/m² e, a scelta dello sperimentatore, cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli, seguito da placebo con pemetrexed 500 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane (n=206)

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile, o fino a un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST dal BICR oppure oltre l'interruzione di pemetrexed se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. Per i pazienti che hanno completato i 24 mesi di terapia o hanno avuto una risposta completa, il trattamento con pembrolizumab poteva essere ripreso per progressione della malattia e somministrato fino a un ulteriore anno. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alla 6[°] Settimana e 12[°] Settimana, e a seguire ogni 9 settimane. Ai pazienti trattati con placebo in aggiunta alla chemioterapia e che hanno manifestato progressione della malattia è stato somministrato il trattamento con pembrolizumab in monoterapia.

Le caratteristiche basali dei 616 pazienti dello studio KEYNOTE-189 erano: età mediana di 64 anni (49% di età pari o superiore a 65 anni); 59% di sesso maschile; 94% di etnia bianca e 3% di etnia asiatica; 43% e 56% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente; 31% PD-L1 negativi (TPS < 1%); e 18% con metastasi cerebrali trattate o non trattate al basale.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta, valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Nella Tabella 16 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 14 e 15 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale con un follow-up mediano di 18,8 mesi.

Tabella 16: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-189

Endpoint	Pembrolizumab + Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino n=410	Placebo + Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino n=206
OS*		
Numero (%) di pazienti con evento	258 (63%)	163 (79%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-value [‡]	< 0,00001	
Mediana in mesi (IC 95%)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	337 (82%)	197 (96%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-value [‡]	< 0,00001	
Mediana in mesi (IC 95%)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Risposta completa	1,2%	0,5%
Risposta parziale	47%	19%
p-value [¶]	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4+; 27,8+)
% con durata ≥ 12 mesi [#]	53%	27%

* Un totale di 113 pazienti (57%) che ha interrotto il trattamento dello studio nel braccio di trattamento con chemioterapia più placebo ha effettuato il crossover e ha ricevuto il trattamento con pembrolizumab in monoterapia o ha ricevuto un inibitore del checkpoint come terapia successiva

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per stato di PD-L1, chemioterapia contenente platino e stato di fumatore

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 14: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-189 (popolazione *intent-to-treat*)

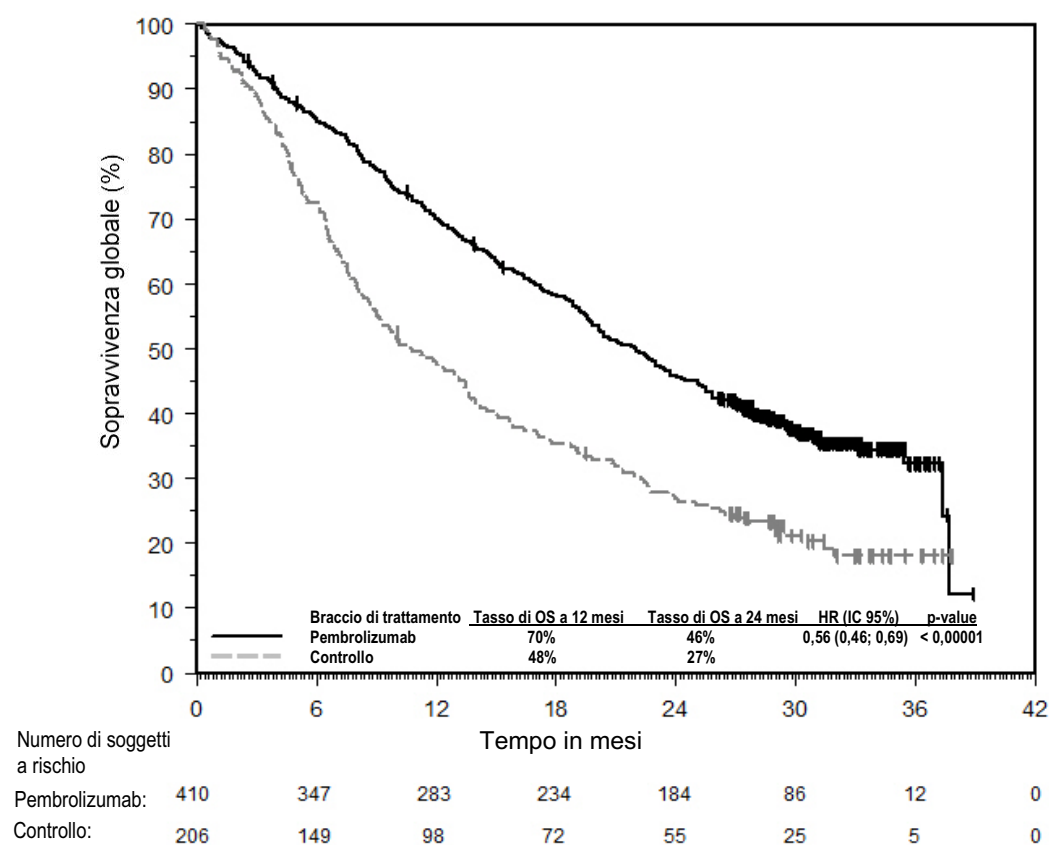
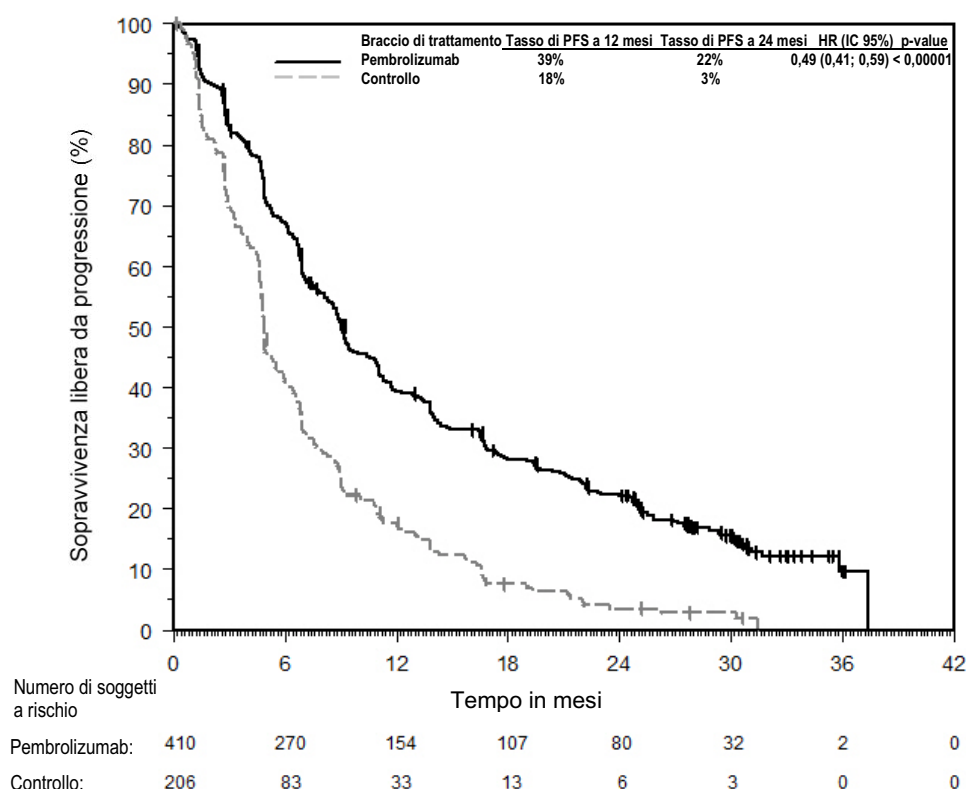


Figura 15: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-189 (popolazione *intent-to-treat*)



Nello studio KEYNOTE-189 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab in associazione: n=127 (31%) vs. chemioterapia: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab in associazione: n=128 (31%) vs. chemioterapia: n=58 (28%)] o ≥ 50% [pembrolizumab in associazione: n=132 (32%) vs. chemioterapia: n=70 (34%)] (vedere Tabella 17).

Tabella 17: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-189*

Endpoint	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS da 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Sulla base dell'analisi finale

[†] Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

All'analisi finale, un totale di 57 pazienti con NSCLC di età ≥ 75 anni è stato arruolato nello studio KEYNOTE-189 (35 pazienti nel braccio pembrolizumab in associazione e 22 nel controllo). In questo sottogruppo dello studio è stato riportato un HR = 1,54 [IC 95%: 0,76; 3,14] nell'OS e un HR = 1,12 [IC 95%: 0,56; 2,22] nella PFS per pembrolizumab in associazione vs. la chemioterapia. I dati di efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino sono limitati in questa popolazione di pazienti.

KEYNOTE-407: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con NSCLC squamoso naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel è stata studiata nel KEYNOTE-407, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I principali criteri di eleggibilità per questo studio sono stati NSCLC metastatico squamoso, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1 e nessun precedente trattamento sistemico per la malattia metastatica. Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento; i pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione tumorale di PD-L1 (TPS < 1% [negativo] vs. TPS ≥ 1%), alla scelta dello sperimentatore di paclitaxel o nab-paclitaxel e alla regione geografica (Asia orientale vs. non-Asia orientale). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento tramite infusione endovenosa:

- Pembrolizumab 200 mg e carboplatino AUC 6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli e paclitaxel 200 mg/m² al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli o nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli, seguito da pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane. Pembrolizumab è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1.
- Placebo e carboplatino AUC 6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli e paclitaxel 200 mg/m² al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli o nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli, seguito da placebo ogni 3 settimane.

Il trattamento con pembrolizumab o placebo è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 come stabilito dal BICR, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico.

Ai pazienti nel braccio placebo è stato somministrato pembrolizumab come agente singolo al momento della progressione della malattia.

La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane fino alla settimana 18, ogni 9 settimane fino alla settimana 45 e a seguire ogni 12 settimane.

Un totale di 559 pazienti è stato randomizzato. Le caratteristiche della popolazione dello studio erano: età mediana di 65 anni (range: da 29 a 88); 55% di età pari o superiore a 65 anni; 81% di sesso maschile; 77% di etnia bianca; Performance Status ECOG pari a 0 (29%) e 1 (71%); e 8% con metastasi cerebrali trattate al basale. Il 35% aveva l'espressione tumorale di PD-L1 TPS < 1% [negativo]; 19% era dell'Asia orientale; e il 60% riceveva paclitaxel.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta, valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Nella Tabella 18 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 16 e 17 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale con un follow-up mediano di 14,3 mesi.

Tabella 18: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-407

Endpoint	Pembrolizumab Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS*		
Numero (%) di pazienti con evento	168 (60%)	197 (70%)
Mediana in mesi (IC 95%)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-value [‡]	0,0006	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	217 (78%)	252 (90%)
Mediana in mesi (IC 95%)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Risposta completa	2,2%	3,2%
Risposta parziale	60%	35%
p-value [§]	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% con durata ≥ 12 mesi [¶]	38%	25%

* Un totale di 138 pazienti (51%) che ha interrotto il trattamento dello studio nel braccio di trattamento con chemioterapia più placebo ha effettuato il crossover e ha ricevuto il trattamento con pembrolizumab in monoterapia o ha ricevuto un inibitore del checkpoint come terapia successiva

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] In base al metodo di Miettinen e Nurminen

[¶] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 16: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio KEYNOTE-407

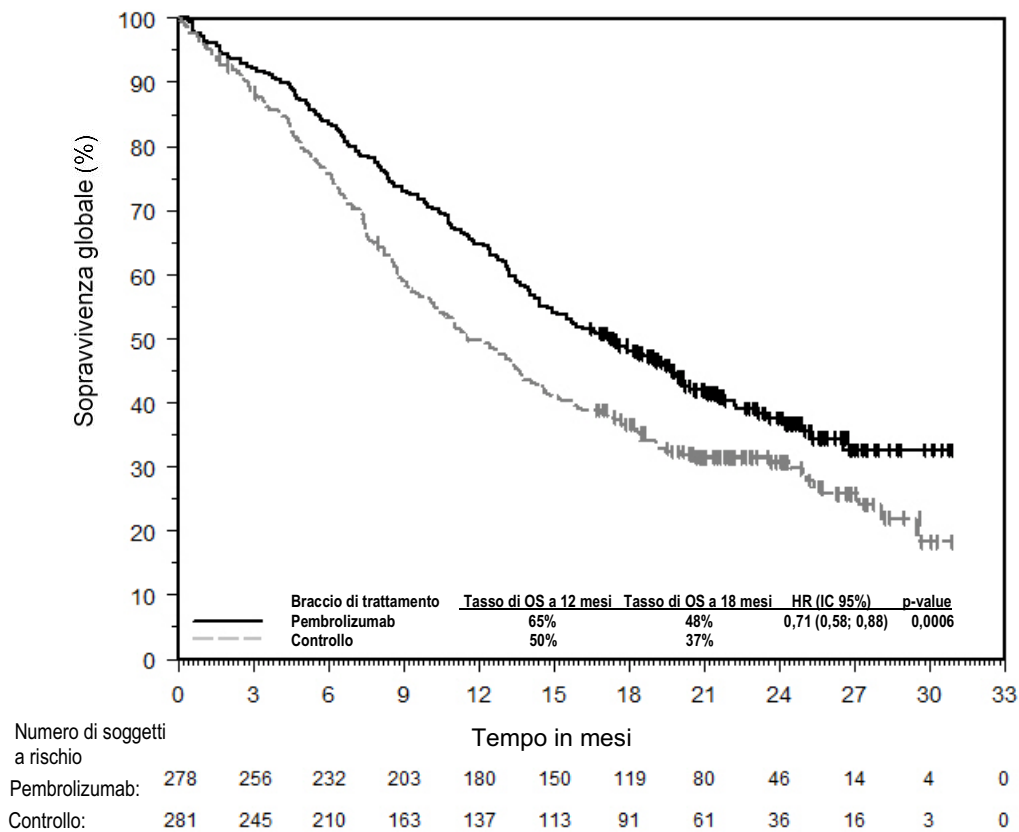
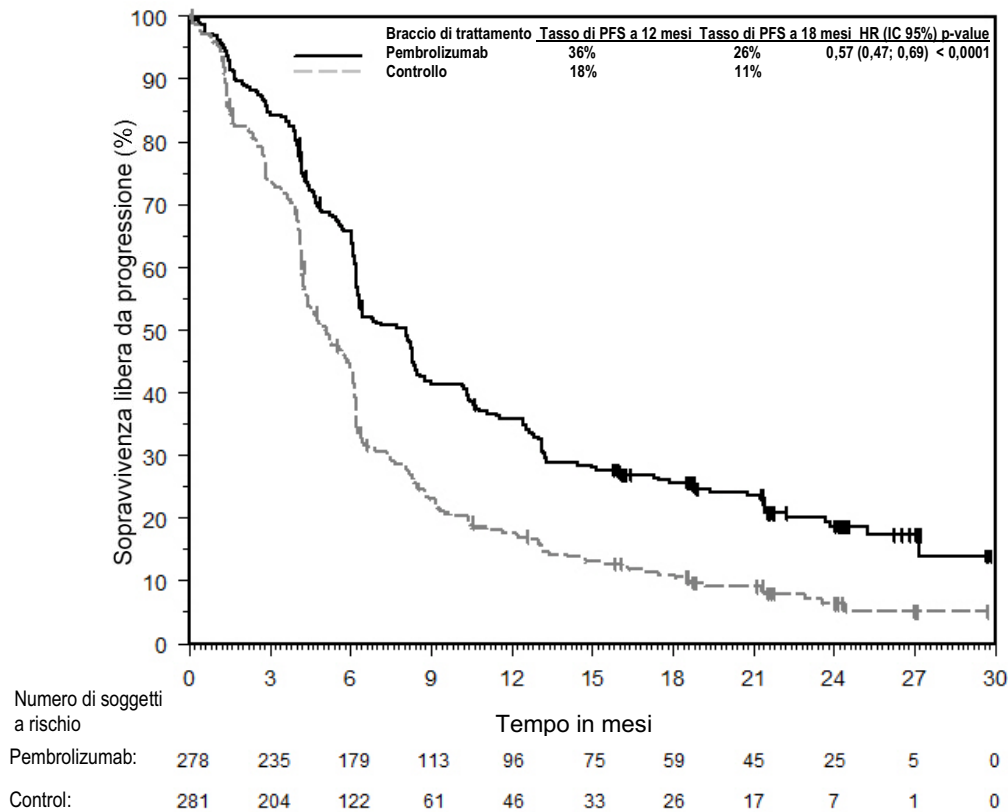


Figura 17: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-407



Nello studio KEYNOTE-407 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un PD-L1 TPS < 1% [braccio pembrolizumab più chemioterapia: n=95 (34%) vs. braccio placebo più chemioterapia: n=99 (35%)], TPS da 1% a 49% [braccio pembrolizumab più chemioterapia: n=103 (37%) vs. braccio placebo più chemioterapia: n=104 (37%)] o TPS ≥ 50% [braccio pembrolizumab più chemioterapia: n=73 (26%) vs. braccio placebo più chemioterapia: n=73 (26%)] (vedere Tabella 19).

Tabella 19: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-407*

Endpoint	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS da 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Sulla base dell'analisi finale

[†] Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

All'analisi finale, un totale di 65 pazienti con NSCLC di età ≥ 75 anni è stato arruolato nello studio KEYNOTE-407 (34 nel braccio pembrolizumab in associazione e 31 nel controllo). In questo sottogruppo dello studio è stato riportato un HR = 0,81 [IC 95%: 0,43; 1,55] nell'OS, un HR = 0,61 [IC 95%: 0,34; 1,09] nella PFS e un ORR di 62% e 45% per pembrolizumab in associazione vs. chemioterapia. I dati di efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino sono limitati in questa popolazione di pazienti.

KEYNOTE-010: studio controllato in pazienti con NSCLC precedentemente trattati con chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state valutate nel KEYNOTE-010, uno studio multicentrico, in aperto, controllato, per il trattamento del NSCLC avanzato in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia contenente platino. I pazienti esprimevano PD-L1 con TPS ≥ 1% in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti con mutazione di attivazione di EGFR o traslocazione di ALK avevano avuto anche una progressione della malattia con terapia approvata per queste mutazioni prima di ricevere pembrolizumab. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab a una dose di 2 mg/kg di peso corporeo (n=344) o 10 mg/kg di peso corporeo (n=346) ogni 3 settimane o docetaxel a una dose di 75 mg/m² ogni 3 settimane (n=343) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da malattia autoimmune; una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. La valutazione del tumore veniva effettuata ogni 9 settimane.

Le caratteristiche basali per questa popolazione comprendevano: età mediana di 63 anni (42% di età pari o superiore a 65 anni); 61% di sesso maschile; 72% di etnia bianca e 21% di etnia asiatica e 34% e 66% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Le caratteristiche della malattia erano istologia squamosa (21%) e non squamosa (70%); Stadio IIIA (2%); Stadio IIIB (7%); Stadio IV (91%); metastasi cerebrali stabili (15%) e l'incidenza di mutazioni era EGFR (8%) o ALK (1%). La terapia precedente comprendeva un regime con una doppietta a base di platino (100%); i pazienti avevano ricevuto una (69%) oppure due o più (29%) linee di trattamento.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. Nella

Tabella 20 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione (TPS \geq 1%) e per i pazienti con TPS \geq 50% e la Figura 18 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS (TPS \geq 1%), sulla base di un'analisi finale con follow-up mediano di 42,6 mesi.

Tabella 20: Risposta a pembrolizumab 2 o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti precedentemente trattati affetti da NSCLC nello studio KEYNOTE-010

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Docetaxel 75 mg/m ² ogni 3 settimane
TPS \geq 1%			
Numero di pazienti	344	346	343
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-value [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Numero (%) di pazienti con evento	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-value [†]	0,065	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Tasso di risposta obiettiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Risposta completa	2%	3%	0%
Risposta parziale	18%	18%	9%
Durata della risposta^{‡,§}			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% in corso [¶]	42%	43%	6%
TPS \geq 50%			
Numero di pazienti	139	151	152
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-value [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Numero (%) di pazienti con evento	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-value [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Tasso di risposta obiettiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Risposta completa	4%	4%	0%
Risposta parziale	27%	28%	9%
Durata della risposta^{‡,§}			

Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% in corso [¶]	55%	47%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a docetaxel) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

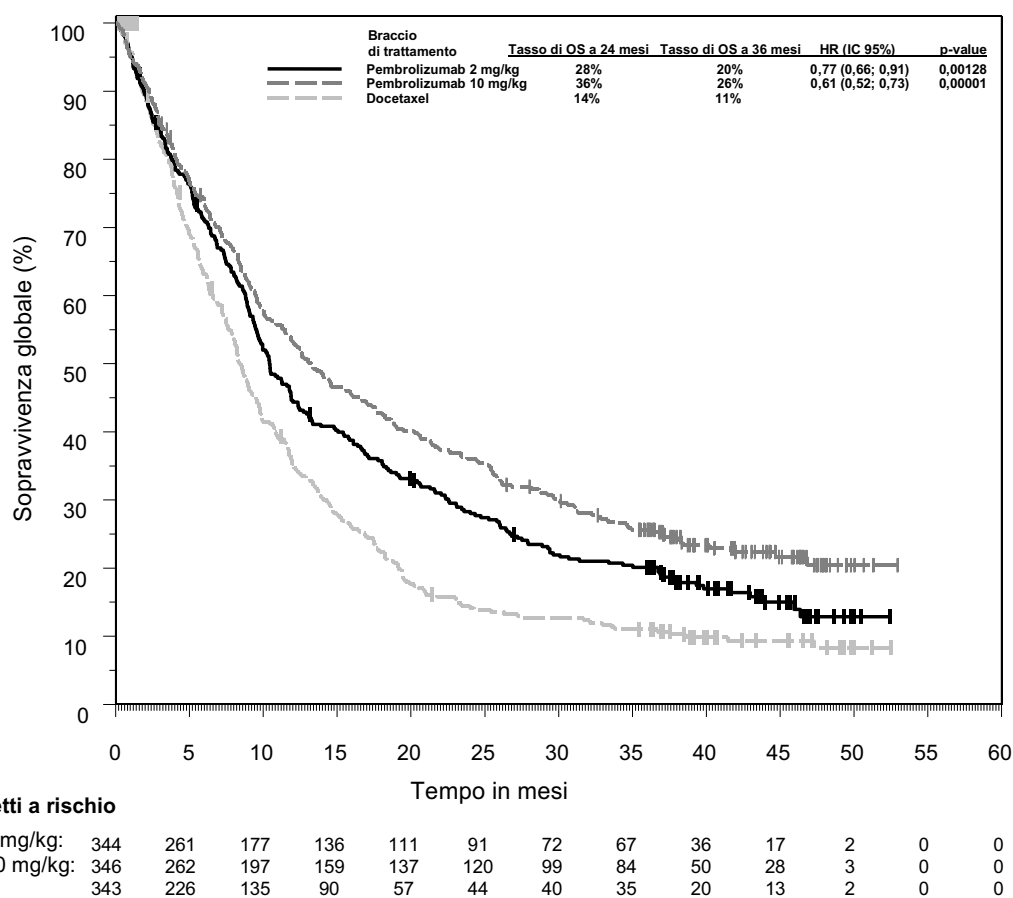
† In base al log-rank test stratificato

‡ Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ La risposta in corso comprende tutti i pazienti che hanno risposto al trattamento che al momento dell'analisi erano vivi, liberi da progressione, che non avevano iniziato nuove terapie antitumorali e che non erano stati ritenuti persi al follow-up

Figura 18: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-010 (pazienti con espressione di PD-L1 TPS \geq 1%, popolazione *intent-to-treat*)



I risultati di efficacia erano simili nei bracci di trattamento con 2 mg/kg di peso corporeo e 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab. I risultati di efficacia relativi alla OS erano consistenti indipendentemente dalla datazione del campione tumorale (nuovo vs. archivio) sulla base di un confronto intergruppo.

Nelle analisi di sottogruppo, un ridotto beneficio di sopravvivenza di pembrolizumab rispetto a docetaxel è stato osservato nei pazienti che non avevano mai fumato o nei pazienti con tumori che presentavano mutazioni attivanti di EGFR che avevano ricevuto almeno una chemioterapia a base di platino e un inibitore della tirosin-chinasi; tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti, non è possibile trarre alcuna conclusione definitiva da questi dati.

L'efficacia e la sicurezza di pembrolizumab in pazienti con tumori che non esprimono PD-L1 non sono state stabilite.

Mesotelioma maligno della pleura

KEYNOTE-483: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con mesotelioma maligno della pleura (MPM) avanzato non resecabile o metastatico precedentemente non trattato

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino è stata studiata nel KEYNOTE-483, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato. I principali criteri di eleggibilità erano MPM avanzato non resecabile o metastatico senza precedente terapia sistemica per malattia avanzata/metastatica. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 3 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base al sottotipo istologico (epiteloide vs. non epiteloide). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa:

- Pembrolizumab 200 mg con pemetrexed 500 mg/m² e cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per un massimo di 6 cicli, seguito da pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane (n=222). Pembrolizumab è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² e cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per un massimo di 6 cicli (n=218).

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo la valutazione dello sperimentatore sulla base dei criteri RECIST 1.1 modificati per il mesotelioma (mRECIST), fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane per 18 settimane e a seguire ogni 12 settimane.

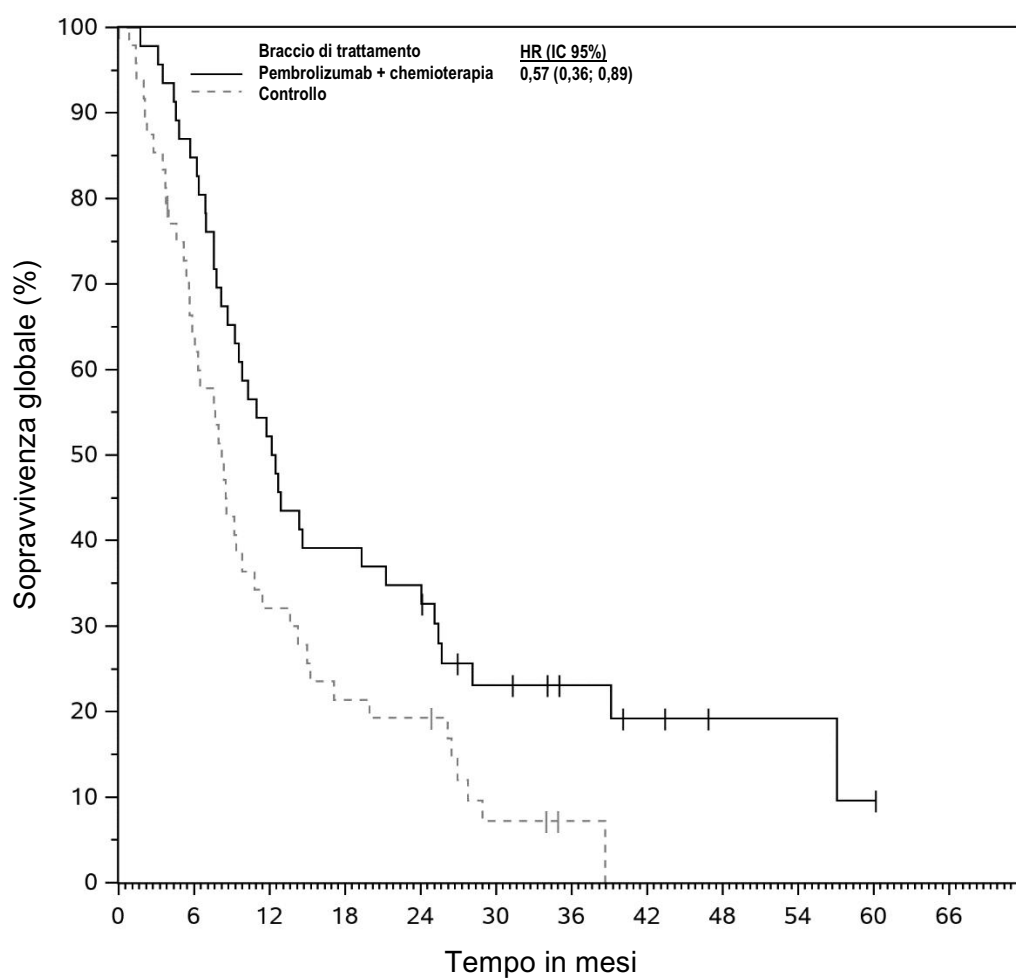
Tra i 95 pazienti con istologia non epiteloide nello studio KEYNOTE-483, le caratteristiche basali erano: età mediana di 71 anni (range: da 48 a 85 anni di età) con il 76% di età pari o superiore a 65 anni; 83% di sesso maschile; 85% di etnia bianca, 15% non segnalato o sconosciuto, 1% di etnia ispanica o latina e il 44% e il 56% dei pazienti avevano un Performance Status ECOG rispettivamente pari a 0 o 1.

L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli ulteriori outcome di efficacia erano la PFS, l'ORR e la DOR valutati dal BICR utilizzando i criteri mRECIST. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nella popolazione totale [HR 0,79; IC 95% 0,64, 0,98; p-value 0,0162] e della PFS all'analisi finale [HR 0,80; IC 95% 0,65, 0,99; p-value 0,0194] e dell'ORR all'analisi *ad interim* [52% (IC 95% 45, 59) vs. 29% (IC 95% 23, 35) p-value < 0,00001] nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere la chemioterapia da sola. Nella Tabella 21 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 19 e 20 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale con un tempo di follow-up mediano di 9,8 mesi (range: da 0,9 a 60,3 mesi) nei pazienti con mesotelioma maligno della pleura non epiteloide.

Tabella 21: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-483 per i pazienti con mesotelioma maligno della pleura non epitelioide

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane + Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino (n=46)	Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino (n=49)
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	37 (80%)	44 (90%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediana in mesi† (IC 95%)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	36 (78%)	38 (78%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediana in mesi† (IC 95%)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Durata della risposta†		
Mediana in mesi (range)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata † Dal metodo del prodotto limite (Kaplan-Meier) per i dati censurati ‡ Basato sul metodo esatto per i dati binomiali		

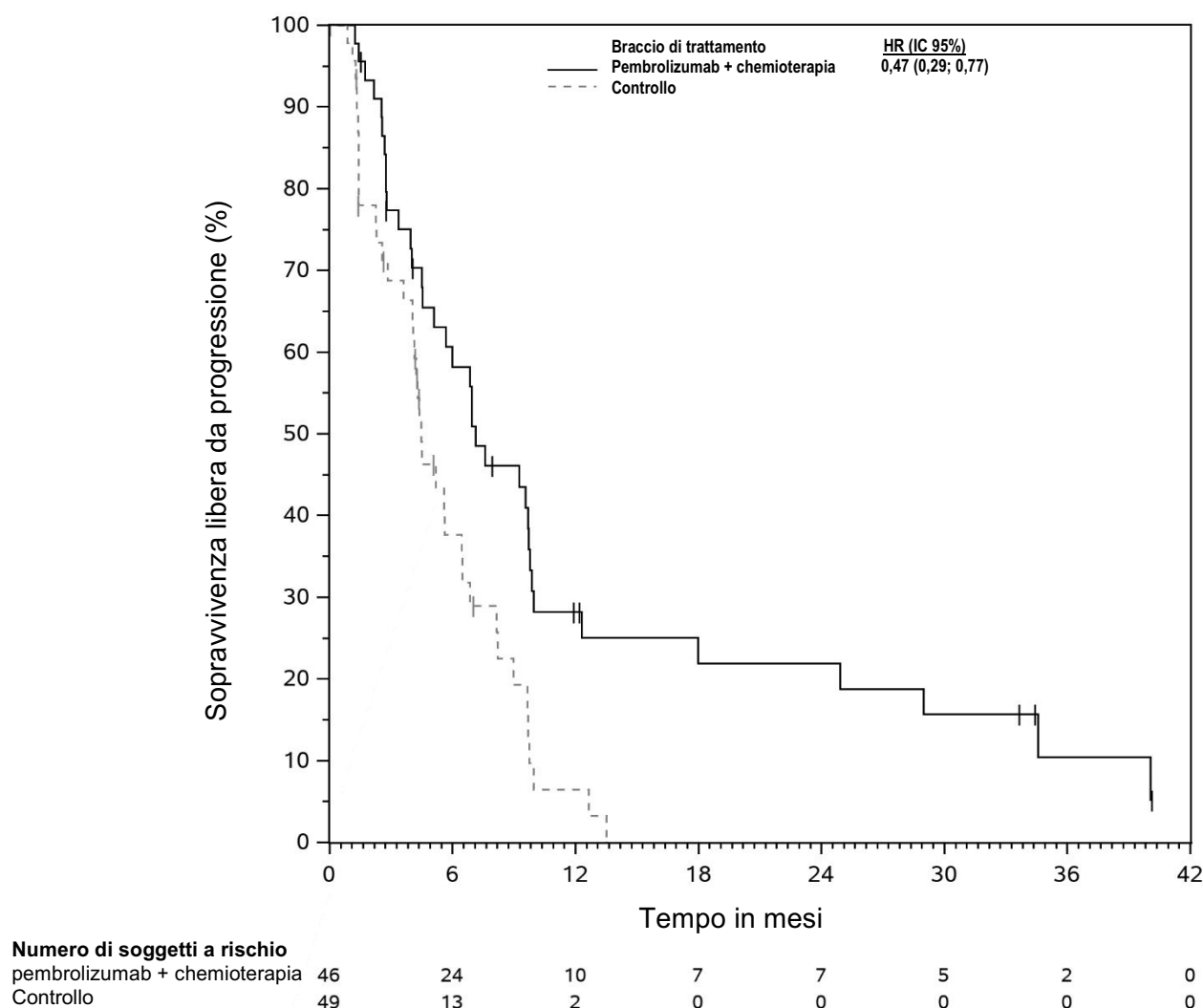
Figura 19: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nei pazienti con MPM non epitelioide nello studio KEYNOTE-483



Numero di soggetti a rischio

pembrolizumab + chemioterapia	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Controllo	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Figura 20: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con MPM non epitelioidi nello studio KEYNOTE-483



Linfoma di Hodgkin classico

KEYNOTE-204: studio controllato in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-204, uno studio randomizzato, in aperto, controllato condotto su 304 pazienti affetti da cHL recidivato o refrattario. I pazienti con polmonite non infettiva in fase attiva, sottoposti a HSCT allogenico negli ultimi 5 anni (o > 5 anni, ma con sintomi da GVHD), con malattia autoimmune attiva, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o con un'infezione attiva che richiedeva una terapia sistemica, non erano eleggibili per lo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base alla precedente ASCT (sì vs. no) e allo stato della malattia dopo terapia di prima linea (refrattario primario vs. recidiva inferiore a 12 mesi dopo il completamento vs. recidiva a 12 mesi o più dopo il completamento). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg di peso corporeo tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane.

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento con pembrolizumab 200 mg tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o di progressione documentata della malattia o per un massimo di 35 cicli. Sono attualmente disponibili dati limitati sulla durata della

risposta dopo l'interruzione di pembrolizumab al ciclo 35. La risposta è stata valutata ogni 12 settimane, con la prima valutazione post-basale programmata alla Settimana 12.

Tra i 304 pazienti dello studio KEYNOTE-204, vi è una sottopopolazione costituita da 112 pazienti che hanno fallito un trapianto prima dell'arruolamento e 137 pazienti che hanno fallito 2 o più precedenti terapie e che non erano eleggibili ad ASCT al momento dell'arruolamento. Le caratteristiche basali di questi 249 pazienti erano: età mediana di 34 anni (11% di età pari o superiore a 65 anni); 56% di sesso maschile; 80% di etnia bianca e 7% di etnia asiatica; 58% e 41% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il 30% circa era refrattario alla chemioterapia di prima linea e il 45% circa era stato sottoposto in precedenza ad una procedura di ASCT. Il sottotipo istologico di cHL più rappresentato era la sclerosi nodulare (81% circa) e la malattia bulky, i sintomi B e il coinvolgimento del midollo osseo erano presenti rispettivamente in circa il 21%, 28% e 4% dei pazienti.

L'outcome primario di efficacia era la PFS e l'outcome secondario di efficacia era l'ORR, entrambi valutati dal BICR in accordo ai criteri rivisti nel 2007 dall'*International Working Group* (IWG). L'ulteriore outcome primario di efficacia, l'OS, non è stato formalmente valutato al momento dell'analisi. Nella popolazione ITT, il tempo mediano di follow-up per 151 pazienti trattati con pembrolizumab era di 24,9 mesi (range: da 1,8 a 42,0 mesi). L'analisi iniziale ha determinato un HR per la PFS di 0,65 (IC 95%: 0,48; 0,88) con un p-value unilaterale di 0,0027. L'ORR era di 66% per pembrolizumab rispetto a 54% per il trattamento standard con un p-value di 0,0225. I risultati di efficacia nella sottopopolazione sono riassunti nella Tabella 22. I risultati di efficacia in questa sottopopolazione erano coerenti con quelli della popolazione ITT. La Figura 21 mostra la curva di Kaplan-Meier per la PFS per questa sottopopolazione.

Tabella 22: Risultati di efficacia nei pazienti affetti da cHL che hanno fallito un trapianto prima dell'arruolamento o che hanno fallito 2 o più precedenti terapie e che non erano eleggibili ad ASCT nello studio KEYNOTE-204

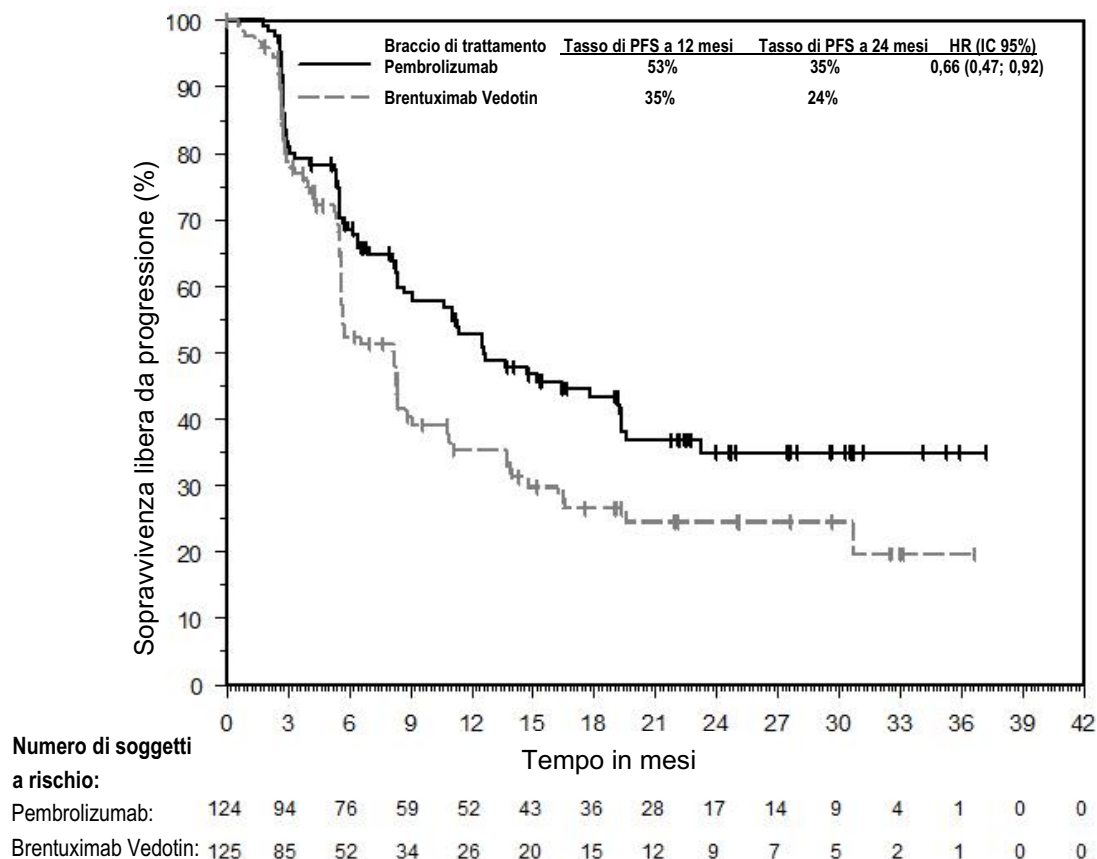
Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=125
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	68 (55%)	75 (60%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediana in mesi (IC 95%)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [‡] % (IC 95%)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Risposta completa	27%	22%
Risposta parziale	39%	33%
Malattia stabile	12%	23%
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Numero (% [¶]) di pazienti con durata ≥ 6 mesi	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Numero (% [¶]) di pazienti con durata ≥ 12 mesi	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta completa o parziale

[¶] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 21: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti affetti da cHL che hanno fallito un trapianto prima dell'arruolamento o che hanno fallito 2 o più precedenti terapie e che non erano eleggibili ad ASCT nello studio KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: studi in aperto in pazienti affetti da cHL recidivato o refrattario

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-087 e nel KEYNOTE-013, due studi multicentrici, in aperto in cui sono stati trattati 241 pazienti affetti da cHL. Questi studi hanno arruolato pazienti che avevano fallito il trattamento con ASCT e BV, pazienti non eleggibili ad ASCT per il mancato ottenimento di una remissione completa o parziale con la chemioterapia di salvataggio e che avevano fallito il trattamento con BV, oppure pazienti che avevano fallito il trattamento con ASCT e non avevano mai ricevuto BV. Cinque soggetti arruolati nello studio non erano eleggibili ad ASCT per motivi diversi dal fallimento della chemioterapia di salvataggio. Entrambi gli studi hanno incluso pazienti indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Pazienti con polmonite non infettiva in fase attiva, sottoposti a trapianto allogenico negli ultimi 5 anni (o > 5 anni ma affetti da GVHD), con una malattia autoimmune attiva o una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili per entrambi gli studi. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane (n=210; KEYNOTE-087) o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane (n=31; KEYNOTE-013) fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o di progressione documentata della malattia.

Tra i pazienti dello studio KEYNOTE-087, le caratteristiche basali erano: età mediana 35 anni (9% ≥ 65 anni); 54% di sesso maschile; 88% di etnia bianca; 49% e 51% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il numero mediano delle precedenti linee di terapia somministrate per il trattamento di cHL era 4 (range: da 1 a 12). L'81% era refrattario ad almeno una precedente linea di terapia, incluso il 34% che era refrattario alla prima linea di terapia. Il 61% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad una procedura di ASCT, il 38% non era eleggibile al trapianto; il 17% non era stato precedentemente trattato con brentuximab vedotin ed il 37% era stato

precedentemente sottoposto a radioterapia. I sottotipi di malattia erano 81% sclerosi nodulare, 11% cellularità mista, 4% ricco in linfociti e 2% deplezione linfocitaria.

Tra i pazienti dello studio KEYNOTE-013, le caratteristiche basali erano: età mediana 32 anni (7% ≥ 65 anni); 58% di sesso maschile; 94% di etnia bianca; 45% e 55% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il numero mediano delle precedenti linee di terapia somministrate per il trattamento di cHL era 5 (range: da 2 a 15). L'84% era refrattario ad almeno una precedente linea di terapia, incluso il 35% che era refrattario alla prima linea di terapia. Il 74% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad una procedura di ASCT, il 26% non era eleggibile al trapianto ed il 45% era stato precedentemente trattato con radioterapia. I sottotipi di malattia erano 97% sclerosi nodulare e 3% cellularità mista.

Gli outcome primari di efficacia (ORR e CRR) sono stati valutati dal BICR in accordo ai criteri dell'IWG del 2007. Gli outcome secondari di efficacia erano la durata della risposta, la PFS e l'OS. La risposta è stata valutata nei KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013 ogni 12 e 8 settimane, rispettivamente, con la prima valutazione post-basale programmata alla Settimana 12. I principali risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 23.

Tabella 23: Risultati di efficacia negli studi KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013

Endpoint	KEYNOTE-087* Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=210	KEYNOTE-013† Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane n=31
Tasso di risposta obiettiva‡		
ORR % (IC 95%)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Remissione completa	28%	19%
Remissione parziale	44%	39%
Durata della risposta‡		
Mediana in mesi (range)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Non raggiunta (0,0+; 45,6+)¶
% con durata ≥ 12 mesi	59%#	70% ^b
% con durata ≥ 24 mesi	45% ^β	---
% con durata ≥ 60 mesi	25% ^à	---
Tempo alla risposta		
Mediana in mesi (range)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	59 (28%)	6 (19%)
Tasso di OS a 12 mesi	96%	87%
Tasso di OS a 24 mesi	91%	87%
Tasso di OS a 60 mesi	71%	---

* Tempo mediano di follow-up di 62,9 mesi

† Tempo mediano di follow-up di 52,8 mesi

‡ Valutata dal BICR in accordo ai criteri dell'IWG del 2007 tramite scansione PET CT

§ Basata sui pazienti in risposta (n=150) secondo revisione indipendente

¶ Basata sui pazienti in risposta (n=18) secondo revisione indipendente

In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 62 pazienti con risposte della durata di 12 o più mesi

^b In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 7 pazienti con risposte della durata di 12 o più mesi

^β In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 37 pazienti con risposte della durata di 24 o più mesi

^à In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 4 pazienti con risposte della durata di 60 o più mesi

Efficacia nei pazienti anziani

Complessivamente, negli studi KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 e KEYNOTE-204 sono stati trattati con pembrolizumab 46 pazienti di età ≥ 65 anni affetti da cHL. I dati provenienti da questi pazienti sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni sull'efficacia in tale popolazione.

Carcinoma uroteliale

KEYNOTE-A39: studio controllato della terapia di associazione con enfortumab vedotin per il trattamento di prima linea del carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin è stata valutata nel KEYNOTE-A39, uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, che ha arruolato 886 pazienti con carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico. Lo studio ha escluso i pazienti con malattia autoimmune o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori, metastasi attive a livello del sistema nervoso centrale, neuropatia sensoriale o motoria in corso di Grado ≥ 2 o diabete non controllato definito come emoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con sintomi associati al diabete, polmonite o altre forme di malattia polmonare interstiziale. I pazienti che avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante o i pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante dopo cistectomia sono stati inclusi nello studio se la recidiva era avvenuta > 12 mesi dal completamento della terapia. I pazienti erano considerati non eleggibili al cisplatino se presentavano almeno uno dei seguenti criteri: velocità di filtrazione glomerulare 30-59 mL/min, PS ECOG ≥ 2 , perdita dell'udito di Grado ≥ 2 o insufficienza cardiaca di Classe III NYHA. Ai pazienti randomizzati nel braccio chemioterapia a base di gemcitabina e platino era consentito ricevere un'immunoterapia di mantenimento. La randomizzazione è stata stratificata in base all'eleggibilità al cisplatino (eleggibile o non eleggibile), all'espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10 o CPS < 10 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit) e alle metastasi epatiche (presenti o assenti). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa;

- Pembrolizumab 200 mg nell'arco di 30 minuti al Giorno 1 ed enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni.
- Gemcitabina 1 000 mg/m² ai Giorni 1 e 8 e cisplatino 70 mg/m² o carboplatino (AUC 4,5 o 5 mg/mL/min, secondo le linee guida locali), a scelta dello sperimentatore, al Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni.

Il trattamento con pembrolizumab ed enfortumab vedotin è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o per pembrolizumab fino a un massimo di 35 cicli (fino a circa 2 anni). La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane per 18 mesi e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali degli 886 pazienti con carcinoma uroteliale erano: età mediana di 69 anni; 77% di sesso maschile; e 67% di etnia bianca. Il 95% dei pazienti con malattia M1 e il 5% con malattia M0. Il 73% aveva un tumore primario nel tratto inferiore e il 27% aveva un tumore primario nel tratto superiore. Il 54% era eleggibile al cisplatino, il 58% aveva PD-L1 CPS ≥ 10 e il 72% dei pazienti aveva metastasi viscerali, incluso il 22% con metastasi epatiche. Il 20% aveva una funzione renale normale e il 37%, il 41% e il 2% erano affetti rispettivamente da insufficienza renale lieve, moderata o severa. Il 97% aveva PS ECOG di 0-1 e il 3% aveva PS ECOG pari a 2. L'85% aveva un'istologia di carcinoma a cellule transizionali (*transitional cell carcinoma*, TCC), il 2% aveva TCC con altra istologia e il 6% aveva TCC con differenziazione squamosa. Il 32% dei pazienti nel braccio chemioterapia a base di gemcitabina e platino aveva ricevuto un'immunoterapia di mantenimento.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST v1.1 e l'OS. Gli outcome secondari erano l'ORR e la durata della risposta valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST v1.1 e il tempo alla progressione del dolore (*time to pain progression*, TTPP).

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS, PFS e ORR nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere chemioterapia a base di gemcitabina e platino.

Il tempo mediano di follow-up per i 442 pazienti trattati con pembrolizumab ed enfortumab vedotin è stato di 17,3 mesi (range: da 0,3 a 37,2 mesi). Nella Tabella 24 e nelle Figure 22 e 23 sono riassunti i principali risultati di efficacia.

Tabella 24: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-A39

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in associazione a Enfortumab vedotin n=442	Chemioterapia con Gemcitabina + Platino con o senza immunoterapia di mantenimento n=444
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	133 (30%)	226 (51%)
Mediana in mesi (IC 95%)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-value†	< 0,00001	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	223 (50%)	307 (69%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-value†	< 0,00001	
Tasso di risposta obiettiva‡		
ORR§ % (IC 95%)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-value¶	< 0,00001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* In base al modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value bilaterale in base al log-rank test stratificato

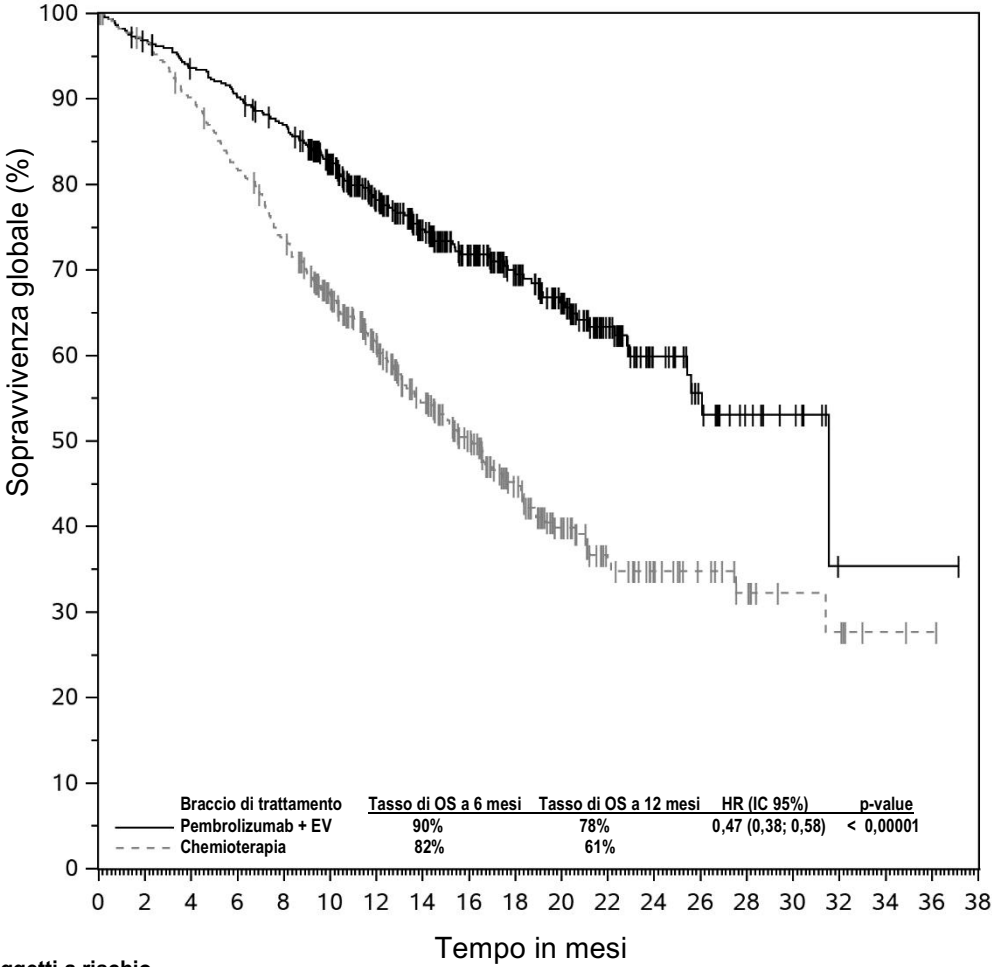
‡ Include solo i pazienti con malattia misurabile al basale

§ In base ai pazienti con la migliore risposta complessiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ P-value bilaterale basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per espressione di PD-L1, eleggibilità al cisplatino e metastasi epatiche

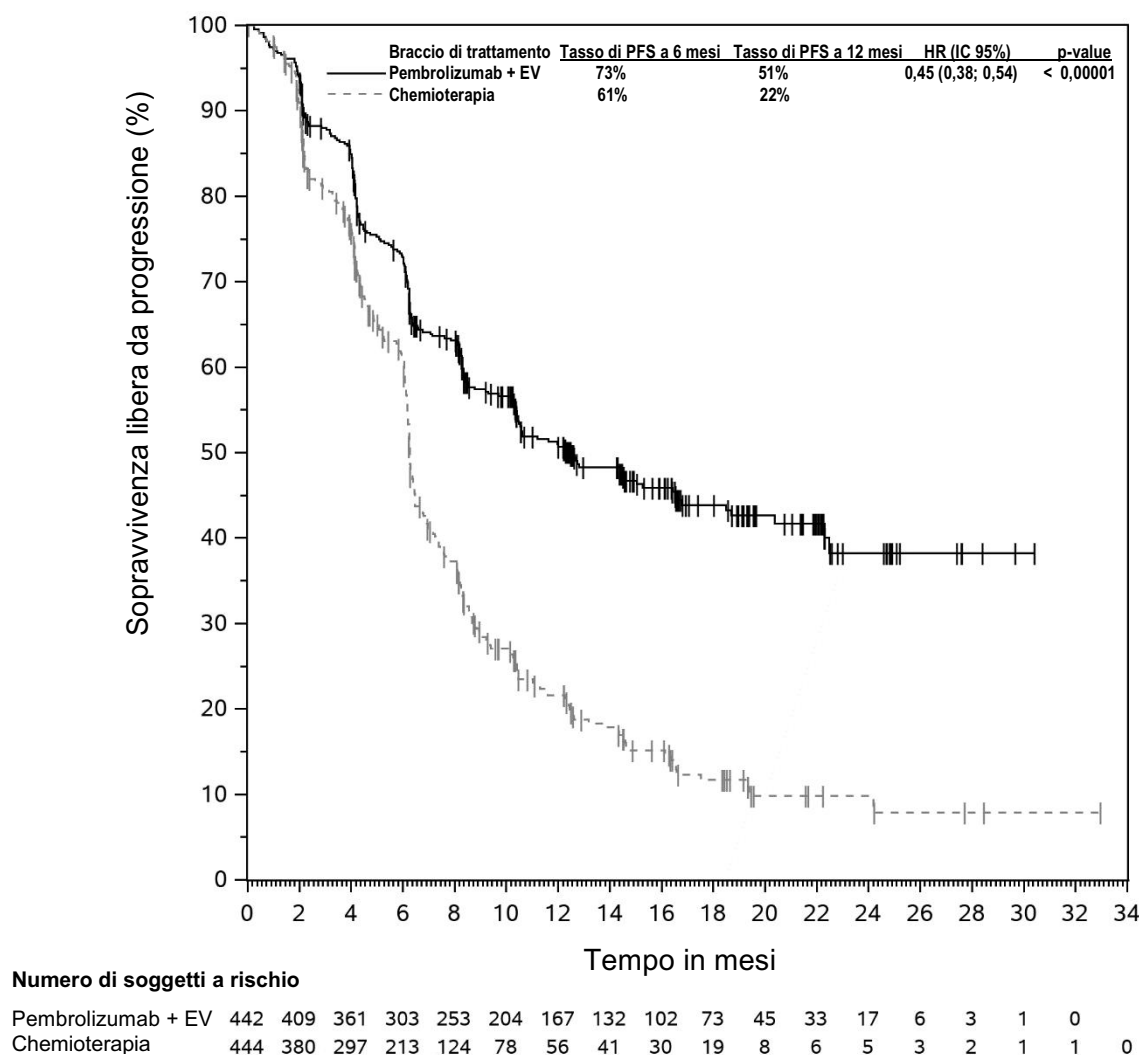
NR = non raggiunto

Figura 22: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio KEYNOTE-A39



Numero di soggetti a rischio																					
		Tempo in mesi																			
		0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	15-18	18-21	21-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54	54-60	60-66	66-72	72-78	78-84	84-90	
Pembrolizumab + EV		442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1	0
Chemioterapia		444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	0

Figura 23: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: studio controllato in pazienti con carcinoma uroteliale che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state valutate nel KEYNOTE-045, uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato (1:1), controllato, per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in pazienti con progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia contenente platino. I pazienti devono avere ricevuto un trattamento di prima linea contenente platino per la malattia localmente avanzata/metastatica o come trattamento neoadiuvante/adiuvante, con recidiva/progressione ≤ 12 mesi a seguito del completamento della terapia. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=270) oppure uno qualsiasi dei seguenti trattamenti chemioterapici scelta dallo sperimentatore somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84), o vinflunina 320 mg/m² (n=87). I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia. Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. I pazienti, in assenza di progressione della malattia, potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. Lo studio ha escluso i pazienti affetti da malattia autoimmune, una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori e pazienti trattati con più di 2 precedenti linee di chemioterapia sistemica per carcinoma uroteliale metastatico. I pazienti con Performance Status ECOG pari a 2 dovevano avere un'emoglobina ≥ 10 g/dL, non potevano avere metastasi epatiche e dovevano avere ricevuto l'ultima

dose del loro precedente trattamento chemioterapico ≥ 3 mesi prima dell'arruolamento. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita 9 settimane dopo la prima dose, poi ogni 6 settimane nel corso del primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali dei 542 pazienti randomizzati dello studio KEYNOTE-045, erano: età mediana di 66 anni (range: da 26 a 88), 58% di età pari o superiore a 65 anni; 74% di sesso maschile; 72% di etnia bianca e 23% di etnia asiatica; 56% con un Performance Status ECOG pari a 1 e 1% con un Performance Status ECOG pari a 2; 96% con malattia M1 e 4% con malattia M0. L'87% dei pazienti aveva metastasi viscerali, incluso il 34% con metastasi epatiche. L'86% dei pazienti aveva un tumore primario nel tratto inferiore e il 14% aveva un tumore primario nel tratto superiore. Il 15% dei pazienti aveva progressione della malattia a seguito della precedente chemioterapia neoadiuvante o adiuvante contenente platino. Il 21% dei pazienti aveva ricevuto 2 precedenti trattamenti sistemici per malattia metastatica. Il 76% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento contenente cisplatino, il 23% aveva ricevuto un precedente trattamento contenente carboplatino e l'1% era stato trattato con altri trattamenti a base di platino.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR (valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1) e la durata della risposta. Nella Tabella 25 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione ITT all'analisi finale. La Figura 24 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS in base ai risultati dell'analisi finale. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS e ORR nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa tra pembrolizumab e la chemioterapia in termini di PFS.

Tabella 25: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale precedentemente trattati con chemioterapia nello studio KEYNOTE-045

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=270	Chemioterapia n=272
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	200 (74%)	219 (81%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-value [†]	< 0,001	
Mediana in mesi (IC 95%)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Numero (%) di pazienti con evento	233 (86%)	237 (87%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-value [†]	0,313	
Mediana in mesi (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Tasso di risposta obiettiva[‡]		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-value [§]	< 0,001	
Risposta completa	9%	3%
Risposta parziale	12%	8%
Malattia stabile	17%	34%
Durata della risposta^{‡,¶}		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Numero (% [#]) di pazienti con durata ≥ 6 mesi	46 (84%)	8 (47%)
Numero (% [#]) di pazienti con durata ≥ 12 mesi	35 (68%)	5 (35%)

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[†] In base al log-rank test stratificato

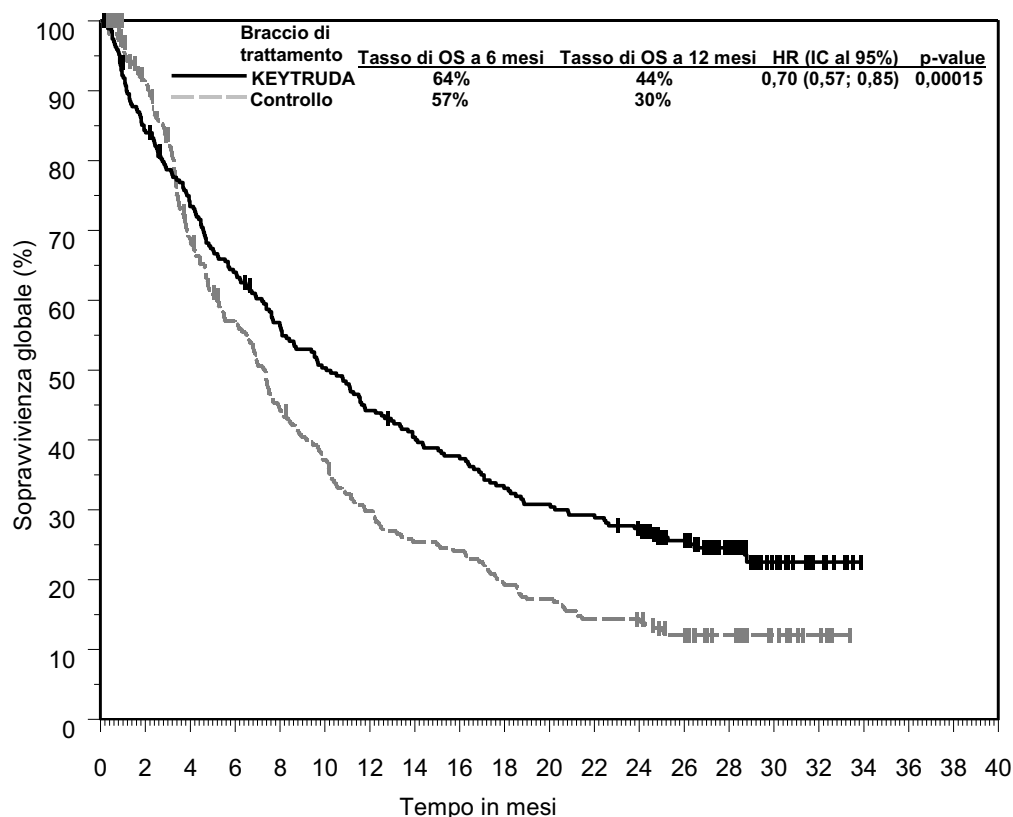
[‡] Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[§] In base al metodo di Miettinen e Nurminen

[¶] In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 24: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-045 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

KEYTRUDA:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Controllo:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

Nello studio KEYNOTE-045 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. chemioterapia: n=176 (65%)] o ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. chemioterapia: n=90 (33%)] in entrambi i bracci di trattamento con pembrolizumab e chemioterapia (vedere Tabella 26).

Tabella 26: OS secondo l'espressione di PD-L1

Espressione di PD-L1	Pembrolizumab	Chemioterapia	
	OS secondo l'espressione di PD-L1 Numero (%) di pazienti con evento*		Hazard Ratio† (IC 95%)
CPS <10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* In base all'analisi finale

† Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

La valutazione della qualità di vita riportata dai pazienti (PRO) è stata effettuata utilizzando i questionari EORTC QLQ-C30. Dalla valutazione dei questionari EORTC QLQ-C-30 sullo stato di salute globale/QoL è stato osservato un tempo prolungato al peggioramento nei pazienti trattati con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore (HR 0,70; IC 95% 0,55-0,90). Oltre le 15 settimane di follow-up, i pazienti trattati con pembrolizumab mostravano uno stato di salute globale/QoL stabile, mentre quelli trattati con la chemioterapia scelta dallo sperimentatore mostravano un peggioramento dello stato di salute globale/QoL. Questi risultati dovrebbero essere interpretati nel contesto del disegno di studio in aperto e pertanto con cautela.

KEYNOTE-052: studio in aperto in pazienti con carcinoma uroteliale ineleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-052, uno studio multicentrico, in aperto per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in pazienti che non erano eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino. I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia. Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. I pazienti in assenza di progressione della malattia potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. Lo studio ha escluso i pazienti affetti da malattia autoimmune o da una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita 9 settimane dopo la prima dose, poi ogni 6 settimane nel corso del primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali dei 370 pazienti con carcinoma uroteliale che non erano eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino, erano: età mediana di 74 anni (82% di età pari o superiore a 65 anni); 77% di sesso maschile; 89% di etnia bianca e 7% di etnia asiatica. L'88% aveva malattia M1 e il 12% aveva malattia M0. L'85% dei pazienti aveva metastasi viscerali, incluso il 21% con metastasi epatiche. I motivi per l'ineleggibilità al cisplatino includevano: clearance della creatinina al basale inferiore a 60 mL/min (50%), Performance Status ECOG pari a 2 (32%), Performance Status ECOG pari a 2 e clearance della creatinina al basale inferiore a 60 mL/min (9%) e altri (insufficienza cardiaca di Classe III, neuropatia periferica di Grado 2 o superiore, e perdita dell'udito di Grado 2 o superiore; 9%). Il 90% dei pazienti era naïve al trattamento e il 10% aveva ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante o neoadiuvante contenente platino. L'81% dei pazienti aveva un tumore primario nel tratto inferiore e il 19% aveva un tumore primario nel tratto superiore.

L'outcome primario di efficacia era l'ORR valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano la durata della risposta, la PFS e l'OS. Nella Tabella 27 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione dello studio all'analisi finale basata su un tempo mediano di follow-up di 11,4 mesi (range: 0,1; 41,2 mesi) per tutti i pazienti.

Tabella 27: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale inleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino nello studio KEYNOTE-052

Endpoint	n=370
Tasso di risposta obiettiva*	
ORR % (IC 95%)	29% (24; 34)
Tasso di controllo della malattia [†]	47%
Risposta completa	9%
Risposta parziale	20%
Malattia stabile	18%
Durata della risposta	
Mediana in mesi (range)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% con durata ≥ 6 mesi	81% [‡]
Tempo alla risposta	
Mediana in mesi (range)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediana in mesi (IC 95%)	2,2 (2,1; 3,4)
Tasso di PFS a 6 mesi	33%
Tasso di PFS a 12 mesi	22%
OS	
Mediana in mesi (IC 95%)	11,3 (9,7; 13,1)
Tasso di OS a 6 mesi	67%
Tasso di OS a 12 mesi	47%

* Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[†] In base alla migliore risposta di malattia stabile o in miglioramento

[‡] In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 84 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

Nello studio KEYNOTE-052 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS < 10 (n=251; 68%) o ≥ 10 (n=110; 30%) in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (vedere Tabella 28).

Tabella 28: ORR e OS secondo l'espressione di PD-L1

Endpoint	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Tasso di risposta obiettiva*		
ORR % (IC 95%)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
OS		
Mediana in mesi (IC 95%)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Tasso di OS a 12 mesi	41%	61%

* BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

KEYNOTE-361 è uno studio di Fase III, in aperto, randomizzato, controllato, di pembrolizumab con o senza chemioterapia di combinazione a base di platino (cioè cisplatino o carboplatino con gemcitabina) rispetto alla chemioterapia come trattamento di prima linea in soggetti con carcinoma uroteliale metastatico o avanzato. I risultati dello studio KEYNOTE-361 su pembrolizumab in associazione a chemioterapia non hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1 (HR 0,78; IC 95%: 0,65, 0,93; p = 0,0033) e OS (HR 0,86; IC 95%: 0,72, 1,02; p = 0,0407) rispetto alla chemioterapia da sola. In base all'ordine di test gerarchico pre-specificato, non è stato possibile eseguire test formali per la significatività statistica

di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. I principali risultati di efficacia di pembrolizumab in monoterapia nei pazienti per i quali lo sperimentatore ha selezionato carboplatino anziché cisplatino come migliore scelta di chemioterapia sono stati coerenti con i risultati dello studio KEYNOTE-052. I risultati di efficacia nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 con CPS ≥ 10 sono stati simili a quelli della popolazione totale per la quale è stato selezionato carboplatino come scelta di chemioterapia. Vedere Tabella 29 e Figure 25 e 26.

Tabella 29: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane o chemioterapia nei pazienti con carcinoma uroteliale precedentemente non trattato per i quali lo sperimentatore ha selezionato carboplatino anziché cisplatino come migliore scelta di chemioterapia nello studio KEYNOTE-361

Endpoint	Pembrolizumab n=170	Chemioterapia n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Chemioterapia CPS ≥ 10 n=89
Tasso di risposta obiettiva*				
ORR % (IC 95%)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Risposta completa	10%	11%	12%	18%
Risposta parziale	18%	31%	18%	28%
Durata della risposta*				
Mediana in mesi (range)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% con durata ≥ 12 mesi [†]	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Mediana in mesi (IC 95%)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
Tasso di PFS a 12 mesi	25%	24%	26%	31%
OS				
Mediana in mesi (IC 95%)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
Tasso di OS a 12 mesi	54%	51%	57%	54%

* Valutato dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1

[†] In base alle stime di Kaplan-Meier
NR = non raggiunto

Figura 25: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-361 (popolazione *intent-to-treat*, scelta di carboplatino)

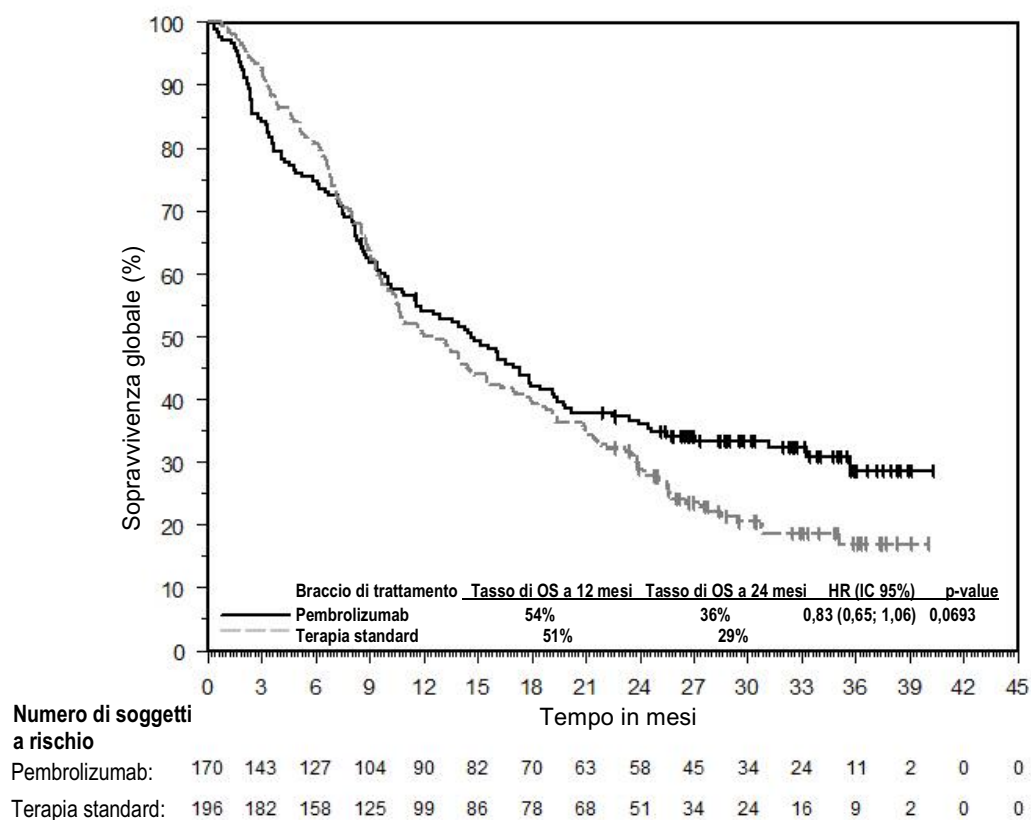
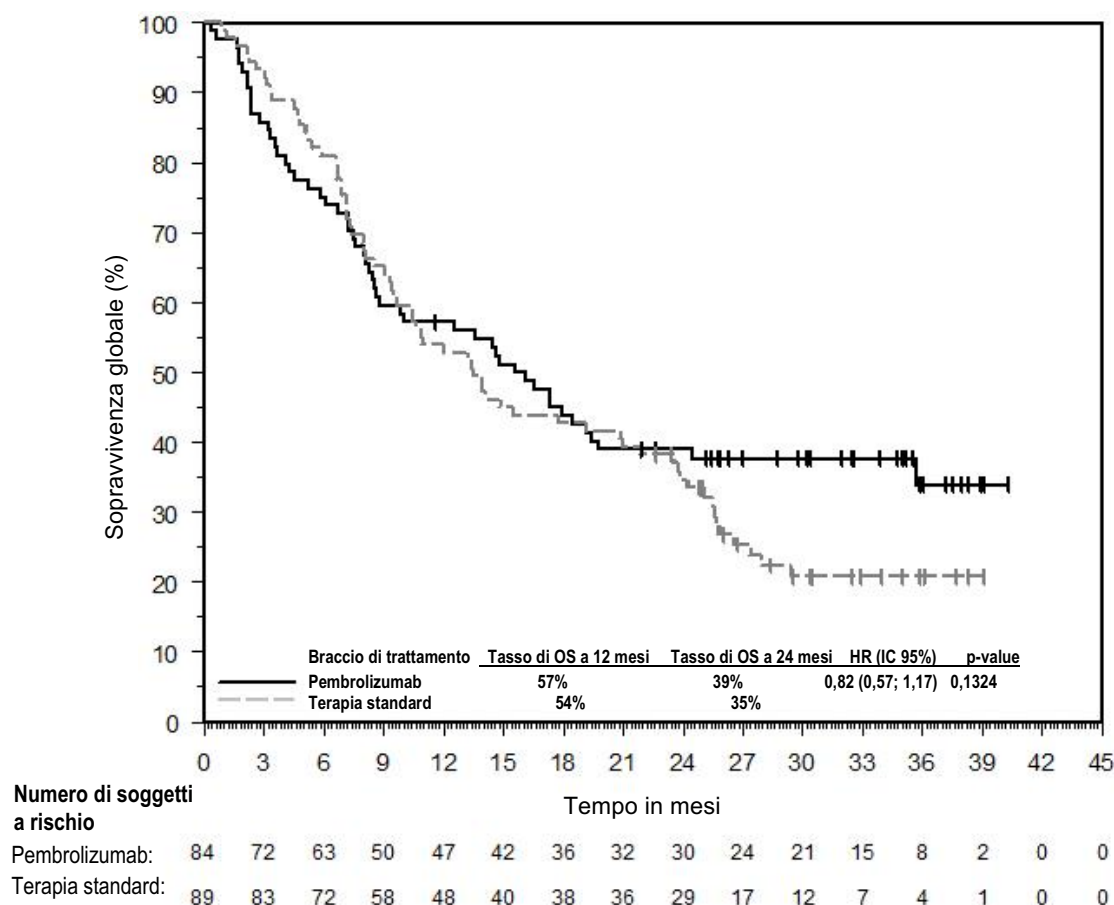


Figura 26: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-361 (pazienti con espressione di PD-L1 CPS ≥ 10 , popolazione *intent-to-treat*, scelta di carboplatino)



Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo

KEYNOTE-689: studio controllato del trattamento neoadiuvante e adiuvante in pazienti con HNSCC localmente avanzato resecabile

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-689, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato condotto su 714 pazienti con HNSCC localmente avanzato resecabile (Stadio III-IVA). I pazienti con malattia autoimmune attiva per cui era richiesta una terapia sistemica entro due anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base alla sede del tumore primario (orofaringe/cavità orale vs. laringe vs. ipofaringe), allo stadio del tumore secondo l'8ª edizione dell'AJCC (III vs. IVA) e allo stato di PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Braccio di trattamento A: pembrolizumab neoadiuvante 200 mg per 2 cicli prima della resezione chirurgica. Entro 6 settimane dall'intervento chirurgico, pembrolizumab 200 mg per 3 cicli in associazione a radioterapia + 3 cicli di cisplatino concomitante 100 mg/m² ogni 3 settimane per i pazienti con caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico oppure in associazione a radioterapia da sola per i pazienti senza caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico. Seguito da pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane fino a 12 cicli.
- Braccio di trattamento B: nessun trattamento neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico. Entro 6 settimane dall'intervento chirurgico, radioterapia + 3 cicli di cisplatino concomitante 100 mg/m² ogni 3 settimane per i pazienti con caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico oppure radioterapia da sola per i pazienti senza caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico.

Le caratteristiche patologiche ad alto rischio sono state definite come evidenza di margini positivi o estensione extranodale a seguito della resezione chirurgica.

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1, stabilita dal BICR, al completamento del trattamento (17 cicli), alla progressione della malattia che precludeva un intervento chirurgico definitivo, a recidiva della malattia nella fase adiuvante, alla progressione della malattia per coloro che non erano stati sottoposti a intervento chirurgico o che avevano subito una resezione non completa e sono entrati nella fase adiuvante o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita prima dell'intervento chirurgico alla Settimana 6 nella fase neoadiuvante. Dopo l'inizio della fase adiuvante, la valutazione dello stato del tumore è stata eseguita 12 settimane dopo la fine del trattamento con RT ± cisplatino e poi ogni 3 mesi fino alla fine del 3°anno; a seguire ogni 6 mesi fino alla fine del 5°anno. Nel braccio A, l'89% dei pazienti è stato sottoposto a intervento chirurgico rispetto all'88% del braccio B. Nel braccio A, il 29% dei pazienti ha ricevuto cisplatino più radioterapia e il 46% ha ricevuto radioterapia da sola. Nel braccio B, il 40% dei pazienti ha ricevuto cisplatino più radioterapia e il 39% ha ricevuto radioterapia da sola.

Tra i 714 pazienti dello studio KEYNOTE-689, 682 (96%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 682 pazienti erano: età mediana di 60 anni (range: da 22 a 87), 33% di età pari o superiore a 65 anni; 79% di sesso maschile; 78% di etnia bianca, 13% di etnia asiatica e 2,5% di etnia nera; 43% con PS ECOG pari a 1 e il 79% ex fumatore/fumatore. Il 4% dei pazienti aveva un tumore HPV positivo, il 26% aveva una malattia di Stadío III e il 74% aveva una malattia di Stadío IVA.

L'outcome primario di efficacia era l'EFS secondo BICR definita come il tempo dalla randomizzazione alla prima comparsa di uno qualsiasi dei seguenti eventi: progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo, progressione della malattia o recidiva locale o a distanza o decesso per qualsiasi causa. Il secondo tumore primitivo non è stato considerato un evento. Gli outcome aggiuntivi di efficacia erano il tasso di mPR valutato dal BIPR, l'OS e il tasso di pCR valutato dal BIPR.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'EFS (HR 0,73; IC 95% 0,58, 0,92; p-value 0,00411) nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante rispetto a quelli randomizzati a ricevere radioterapia con o senza cisplatino concomitante alla prima analisi *ad interim* pre-specificata nella popolazione totale. L'OS all'analisi *ad interim* non è stata formalmente testata. Nella Tabella 30 sono riassunti i principali risultati di efficacia per il sottogruppo pre-specificato di pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 a un tempo di follow-up mediano di 27,0 mesi (range: da 0,5 a 66,5 mesi). Le curve di Kaplan-Meier per l'EFS e l'OS sono mostrate nelle Figure 27 e 28.

Tabella 30: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-689 per i pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane con RT con o senza cisplatino n=347	RT con o senza cisplatino n=335
EFS		
Numero (%) di pazienti con evento	128 (37%)	156 (47%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	59,7 (37,9; NR)	29,6 (19,5; 41,9)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,70 (0,55; 0,89)	

p-value [‡]	0,00140	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	106 (31%)	128 (38%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	NR (NR; NR)	61,8 (49,2; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,94)	

* Dal metodo del prodotto limite (Kaplan-Meier) per i dati censurati

† In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata stratificata per sede del tumore primario e stadio del tumore

‡ P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per sede del tumore primario e stadio del tumore: rispetto al limite di un p-value unilaterale di 0,0124

NR = non raggiunto

Figura 27: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da evento per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-689 per i pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

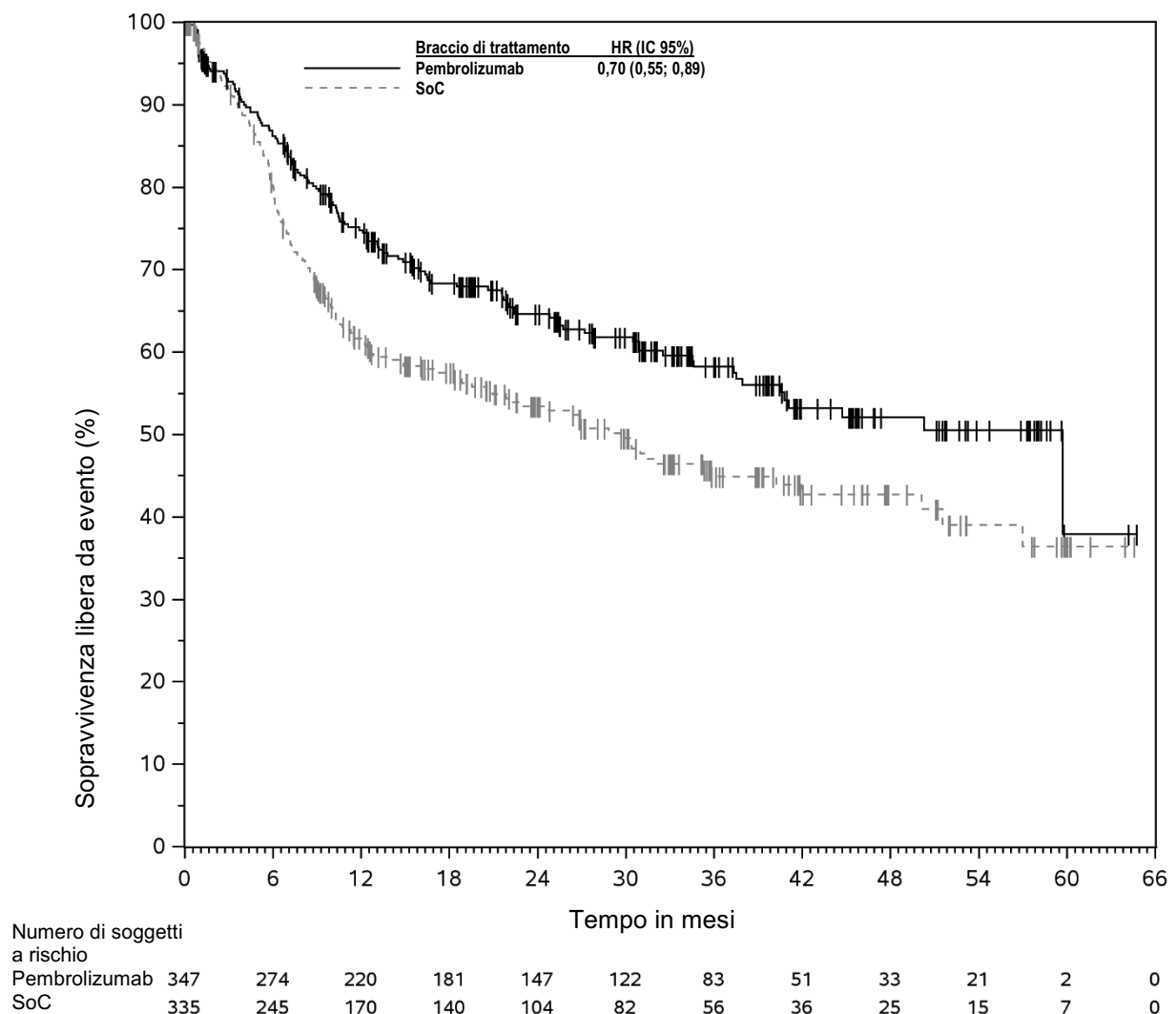
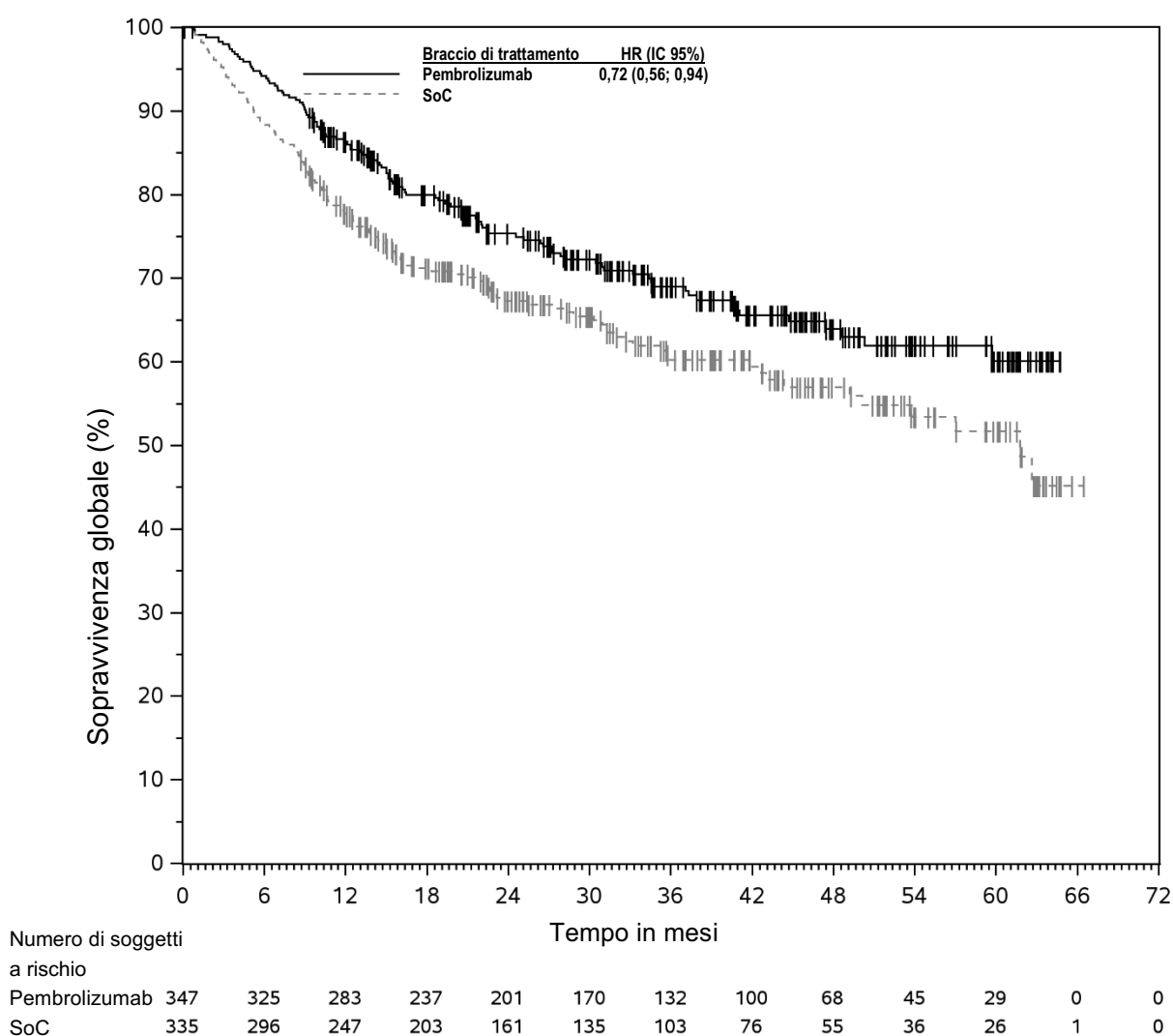


Figura 28: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-689 per i pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-048: studio controllato in monoterapia e in terapia di associazione in pazienti con HNSCC naïve al trattamento nel setting ricorrente o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-048, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato, in pazienti con HNSCC della cavità orale, della faringe o della laringe, metastatico o ricorrente, istologicamente confermato, che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia ricorrente o metastatica e che sono considerati non curabili con terapie locali. I pazienti con carcinoma nasofaringeo, affetti da malattia autoimmune attiva per cui era richiesta una terapia sistemica entro due anni dal trattamento o i pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili allo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione tumorale di PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ o $< 50\%$), allo stato di HPV (positivo o negativo) e al PS ECOG (0 vs. 1). I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane
- Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane, carboplatino AUC 5 mg/mL/min ogni 3 settimane o cisplatino 100 mg/m² ogni 3 settimane e 5-FU 1 000 mg/m²/d per 4 giorni consecutivi ogni 3 settimane (per un massimo di 6 cicli di platino e 5-FU)
- Cetuximab alla dose di carico di 400 mg/m² poi 250 mg/m² una volta a settimana, carboplatino AUC 5 mg/mL/min ogni 3 settimane o cisplatino 100 mg/m² ogni 3 settimane e 5-FU 1 000 mg/m²/d per 4 giorni consecutivi ogni 3 settimane (per un massimo di 6 cicli di platino e 5-FU)

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alla 9° Settimana, poi ogni 6 settimane per il primo anno e a seguire ogni 9 settimane fino a 24 mesi.

Tra gli 882 pazienti dello studio KEYNOTE-048, 754 (85%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 754 pazienti comprendevano: età mediana di 61 anni (range: da 20 a 94); 36% di età pari o superiore a 65 anni; 82% di sesso maschile; 74% di etnia bianca e 19% di etnia asiatica; 61% con Performance Status ECOG pari a 1; e 77% fumatore o ex fumatore. Le caratteristiche della malattia erano: 21% positivo all'HPV e 95% aveva malattia di Stadio IV (21% di Stadio IVa, 6% di Stadio IVb e 69% di Stadio IVc).

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS in tutti i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto al trattamento standard (HR 0,72; IC 95% 0,60-0,87) e nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia rispetto al trattamento standard. Nelle Tabelle 31 e 32 sono riassunti i principali risultati di efficacia di pembrolizumab nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 all'analisi finale dello studio KEYNOTE-048 eseguita con follow-up mediano di 13 mesi per pembrolizumab in associazione a chemioterapia e con follow-up mediano di 11,5 mesi per pembrolizumab in monoterapia. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS basate sull'analisi finale, sono mostrate nelle Figure 29 e 30.

Tabella 31: Risultati di efficacia di pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab + Chemioterapia contenente platino + 5-FU n=242	Trattamento standard* n=235
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	177 (73%)	213 (91%)
Mediana in mesi (IC 95%)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-value [‡]	0,00002	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	212 (88%)	221 (94%)
Mediana in mesi (IC 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-value [‡]	0,03697	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Risposta completa	7%	3%
Risposta parziale	30%	33%
p-value [¶]	0,4586	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% con durata ≥ 6 mesi	54%	34%

* Cetuximab, platino e 5-FU

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per ECOG (0 vs. 1), stato di HPV (positivo vs. negativo) e stato di PD-L1 (fortemente positivo vs. non fortemente positivo)

Figura 29: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

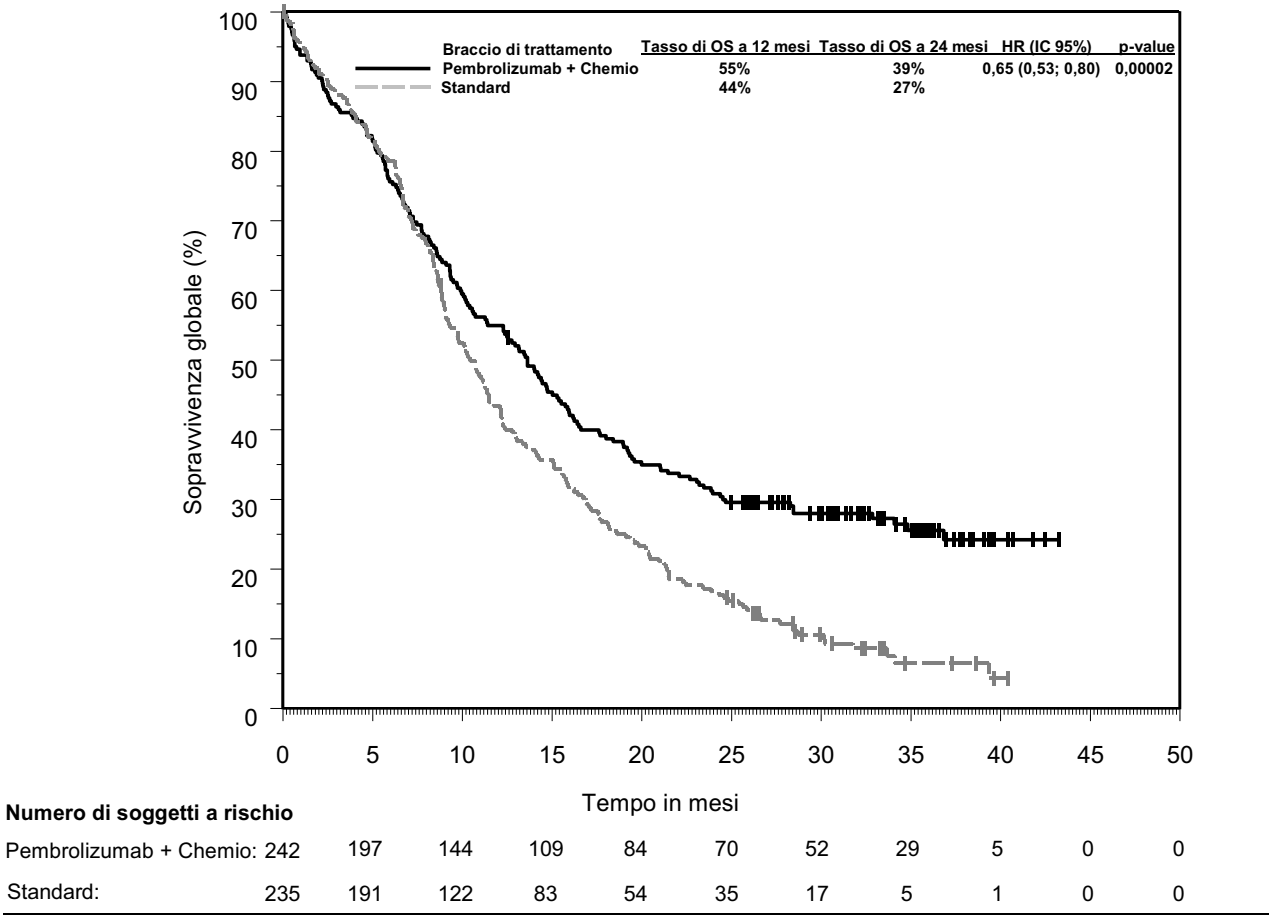


Tabella 32: Risultati di efficacia per pembrolizumab in monoterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab n=257	Trattamento standard* n=255
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	197 (77%)	229 (90%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-value [‡]	0,00133	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	228 (89%)	237 (93%)
Mediana in mesi (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-value [‡]	0,89580	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Risposta completa	5%	3%
Risposta parziale	14%	32%
p-value [¶]	1,0000	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% con durata ≥ 6 mesi	81%	36%

* Cetuximab, platino e 5-FU

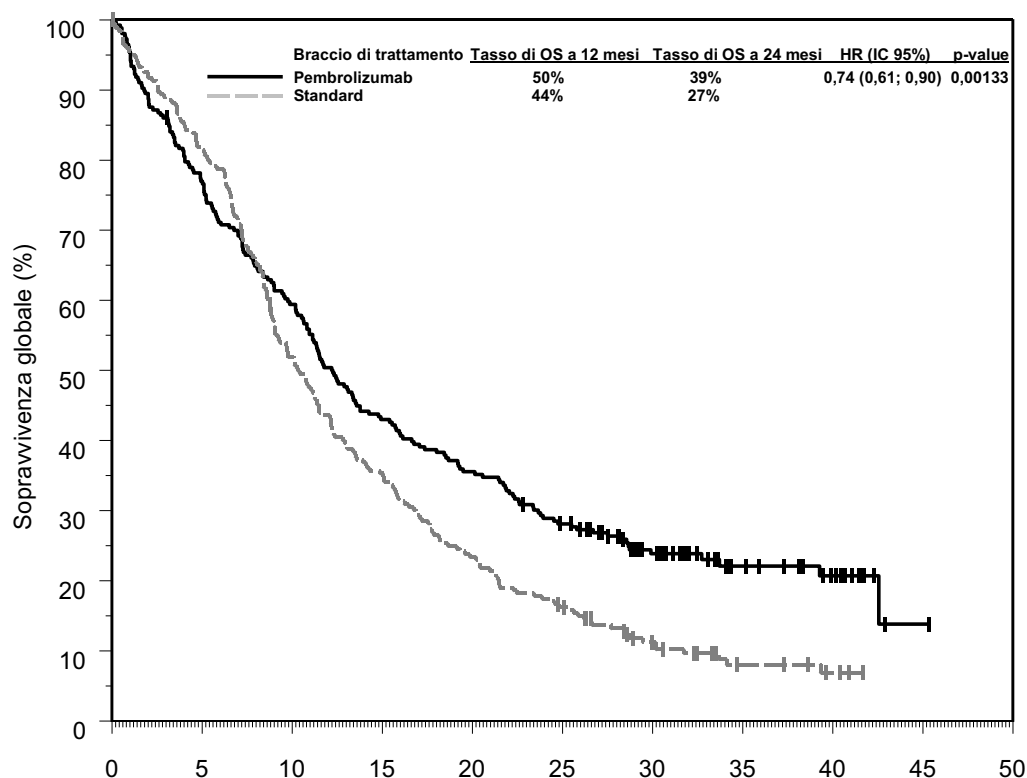
[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per ECOG (0 vs. 1), stato di HPV (positivo vs. negativo) e stato di PD-L1 (fortemente positivo vs. non fortemente positivo)

Figura 30: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per pembrolizumab in monoterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numero di soggetti a rischio		Tempo in mesi									
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

Nello studio KEYNOTE-048 è stata effettuata un'analisi nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 20 [pembrolizumab più chemioterapia: n=126 (49%) vs. trattamento standard: n=110 (43%) e pembrolizumab in monoterapia: n=133 (52%) vs. trattamento standard: n=122 (48%)] (vedere Tabella 33).

Tabella 33: Risultati di efficacia per pembrolizumab più chemioterapia e pembrolizumab in monoterapia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endpoint	Pembrolizumab + Chemioterapia contenente platino + 5-FU n=126	Trattamento Standard* n=110	Pembrolizumab in monoterapia n=133	Trattamento Standard* n=122
OS				
Numero (%) di pazienti con evento	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediana in mesi (IC 95%)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-value [‡]	0,00044		0,00010	
Tasso di OS a 6 mesi (IC 95%)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
Tasso di OS a 12 mesi (IC 95%)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
Tasso di OS a 24 mesi (IC 95%)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Numero (%) di pazienti con evento	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediana in mesi (IC 95%)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-value [‡]	0,02951		0,46791	
Tasso di PFS a 6 mesi (IC 95%)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
Tasso di PFS a 12 mesi (IC 95%)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
Tasso di PFS a 24 mesi (IC 95%)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Tasso di risposta obiettiva				
ORR [§] % (IC 95%)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Durata della risposta				
Numero di pazienti che hanno risposto	54	42	31	44
Mediana in mesi (range)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platino e 5-FU

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Nello studio KEYNOTE-048 è stata effettuata un'analisi esplorativa di sottogruppo nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS da ≥ 1 a < 20 [pembrolizumab più chemioterapia: n=116 (45%) vs. trattamento standard: n=125 (49%) e pembrolizumab in monoterapia: n=124 (48%) vs. trattamento standard: n=133 (52%)] (vedere Tabella 34).

Tabella 34: Risultati di efficacia per pembrolizumab più chemioterapia e pembrolizumab in monoterapia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-048 (CPS da ≥ 1 a < 20)

Endpoint	Pembrolizumab + Chemioterapia contenente platino + 5-FU n=116	Trattamento Standard* n=125	Pembrolizumab in monoterapia n=124	Trattamento Standard* n=133
OS				
Numero (%) di pazienti con evento	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Tasso di OS a 6 mesi (IC 95%)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
Tasso di OS a 12 mesi (IC 95%)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
Tasso di OS a 24 mesi (IC 95%)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Numero (%) di pazienti con evento	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediana in mesi (IC 95%)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Tasso di PFS a 6 mesi (IC 95%)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
Tasso di PFS a 12 mesi (IC 95%)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
Tasso di PFS a 24 mesi (IC 95%)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Tasso di risposta obiettiva				
ORR [‡] % (IC 95%)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Durata della risposta				
Numero di pazienti che hanno risposto	34	42	18	45
Mediana in mesi (range)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platino e 5-FU

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

NR = non raggiunto

KEYNOTE-040: studio controllato in pazienti con HNSCC che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state valutate nel KEYNOTE-040, uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, per il trattamento del HNSCC della cavità orale, della faringe o della laringe, ricorrente o metastatico, istologicamente confermato, in pazienti con progressione della malattia durante o dopo il trattamento con chemioterapia contenente platino per HNSCC ricorrente o metastatico o a seguito di trattamento con chemioterapia contenente platino come parte di una terapia di induzione, concomitante o adiuvante, e che non erano eleggibili alla terapia locale con intento curativo. I pazienti sono stati stratificati secondo l'espressione di PD-L1 (TPS $\geq 50\%$), lo stato di HPV e Performance Status ECOG e, successivamente, sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n = 247) oppure

uno dei tre trattamenti standard (n=248): metotrexato 40 mg/m² una volta alla settimana (n=64), docetaxel 75 mg/m² una volta ogni 3 settimane (n=99) o cetuximab alla dose di carico di 400 mg/m² seguita da 250 mg/m² una volta alla settimana (n=71). Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. Lo studio ha escluso i pazienti con carcinoma nasofaringeo, affetti da malattia autoimmune attiva per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento, una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o che erano stati precedentemente trattati con 3 o più regimi sistemici per HNSCC ricorrente e/o metastatico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita a 9 settimane, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 52 e, a seguire, ogni 9 settimane fino a 24 mesi.

Tra i 495 pazienti dello studio KEYNOTE-040, 129 (26%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un TPS \geq 50% in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit. Le caratteristiche basali dei 129 pazienti comprendevano: età mediana di 62 anni (40% di età pari o superiore a 65 anni); 81% di sesso maschile; 78% di etnia bianca, 11% di etnia asiatica e 2% di etnia nera; 23% e 77% con un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente; e il 19% con tumore positivo all'HPV. Il 67% dei pazienti aveva malattia M1 e la maggior parte aveva malattia di Stadio IV (il 32% di Stadio IV, il 14% di Stadio IVa, il 4% di Stadio IVb e il 44% di Stadio IVc). Il 16% dei pazienti aveva progressione della malattia a seguito della chemioterapia neoadiuvante o adiuvante contenente platino e l'84% aveva ricevuto 1-2 precedenti trattamenti per malattia metastatica.

L'outcome primario di efficacia era l'OS nella popolazione ITT. L'analisi iniziale ha evidenziato un HR per l'OS di 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01) con un p-value unilaterale di 0,0316. L'OS mediana era di 8,4 mesi per pembrolizumab rispetto a 7,1 mesi per il trattamento standard. Nella Tabella 35 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione TPS \geq 50%. La Figura 31 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS nella popolazione TPS \geq 50%.

Tabella 35: Efficacia di pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con HNSCC con TPS \geq 50% precedentemente trattati con chemioterapia contenente platino nello studio KEYNOTE-040

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=64	Trattamento standard* n=65
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	41 (64%)	56 (86%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-value [‡]	0,001	
Mediana in mesi (IC 95%)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Numero (%) di pazienti con evento	52 (81%)	58 (89%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-value [‡]	0,003	
Mediana in mesi (IC 95%)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Tasso (%) a 6 mesi (IC 95%)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Tasso di risposta obiettiva[§]		
ORR % (IC 95%)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-value [¶]	0,0009	
Risposta completa	5%	2%
Risposta parziale	22%	8%
Malattia stabile	23%	23%
Durata della risposta^{§,#}		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Numero (% ^b) di pazienti con durata \geq 6 mesi	9 (66%)	2 (50%)

* Metotrexato, docetaxel o cetuximab

[†] Hazard ratio (pembrolizumab rispetto al trattamento standard) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value unilaterale in base al log-rank test

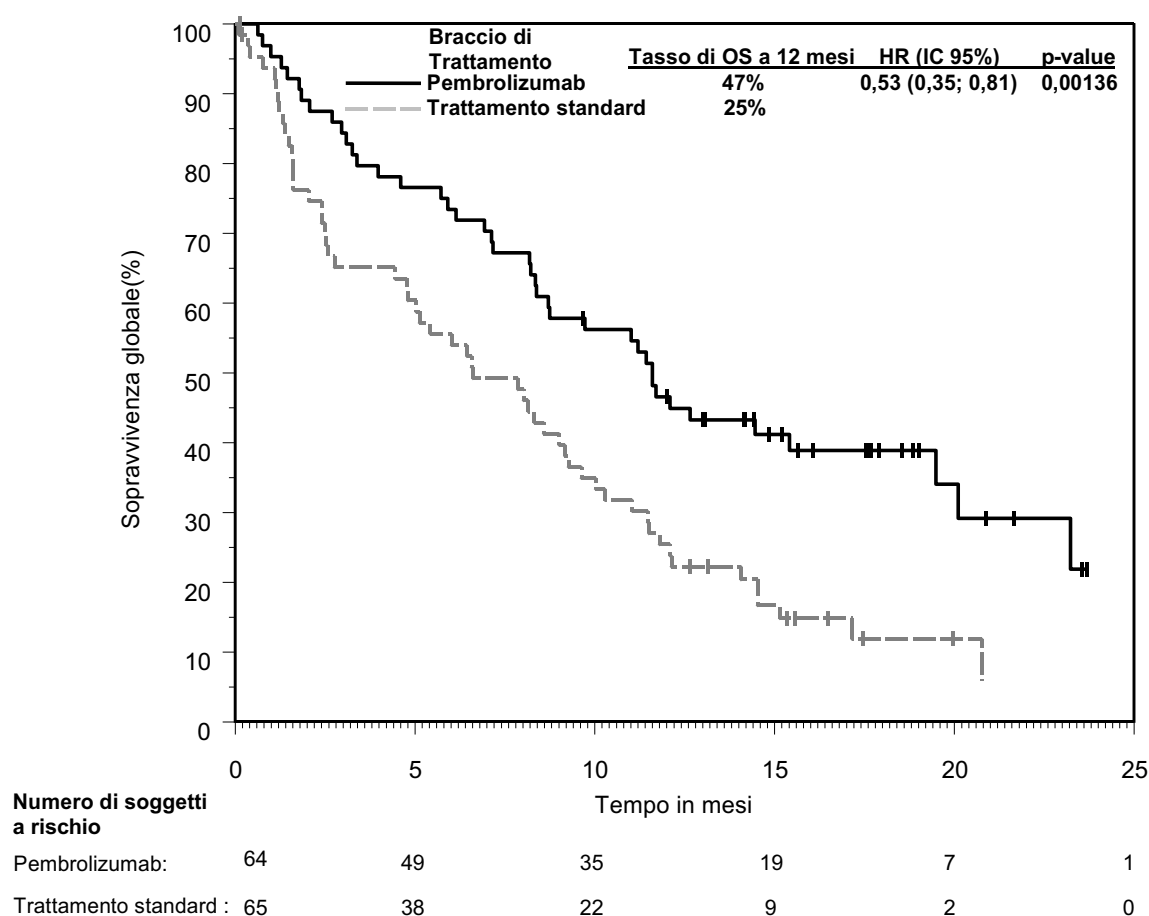
[§] Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen

[#] In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

^b In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 31: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento in pazienti con espressione di PD-L1 (TPS \geq 50%) nello studio KEYNOTE-040



Carcinoma a cellule renali

KEYNOTE-426: studio controllato della terapia di associazione ad axitinib in pazienti con RCC naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione ad axitinib è stata studiata nel KEYNOTE-426, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato, condotto su pazienti con RCC avanzato con componente a cellule chiare, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1 e dalla categoria di rischio secondo i criteri dell'*International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da malattia autoimmune o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La randomizzazione è stata stratificata in base alla categoria di rischio (favorevole vs. intermedio vs. sfavorevole) e in base alla regione geografica (Nord America vs. Europa occidentale vs. "Resto del mondo"). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane in associazione ad axitinib 5 mg per via orale, due volte al giorno. Ai pazienti che hanno tollerato axitinib 5 mg due volte al giorno per 2 cicli di trattamento consecutivi (cioè 6 settimane) senza eventi avversi di Grado > 2 correlati al trattamento con axitinib e con pressione arteriosa ben controllata a $\leq 150/90$ mm Hg, è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 7 mg due volte al giorno. Sulla base degli stessi criteri è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 10 mg due volte al giorno. Per gestire la tossicità, axitinib poteva essere interrotto o ridotto a 3 mg due volte al giorno e successivamente a 2 mg due volte al giorno.
- sunitinib 50 mg per via orale, una volta al giorno per 4 settimane seguite da 2 settimane di sospensione.

Il trattamento con pembrolizumab e axitinib è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 come stabilito dal BICR o confermato dallo sperimentatore, fino

alla comparsa di tossicità inaccettabile o, per pembrolizumab, fino ad un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab e axitinib è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale, dopo la randomizzazione alla Settimana 12, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 54 e a seguire ogni 12 settimane.

Un totale di 861 pazienti è stato randomizzato. Le caratteristiche della popolazione dello studio erano: età mediana di 62 anni (range: da 26 a 90); 38% di età pari o superiore a 65 anni; 73% di sesso maschile; 79% di etnia bianca e 16% di etnia asiatica; l'80% aveva un Karnofsky Performance Score (KPS) di 90-100 e il 20% aveva un KPS di 70-80; la distribuzione dei pazienti sulla base delle categorie di rischio IMDC è stata 31% favorevole, 56% intermedio e 13% sfavorevole.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta, valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS (HR 0,53; IC 95% 0,38, 0,74; p-value = 0,00005) e della PFS (HR 0,69; IC 95% 0,56, 0,84; p-value = 0,00012) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione rispetto a quelli nel braccio sunitinib nella sua analisi *ad interim* pre-specificata. Nella Tabella 36 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 32 e 33 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS, basate sull'analisi finale con un tempo mediano di follow-up di 37,7 mesi.

Tabella 36: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-426

Endpoint	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	193 (45%)	225 (52%)
Mediana in mesi (IC 95%)	45,7 (43,6; ND)	40,1 (34,3; 44,2)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-value†	0,00062	
PFS‡		
Numero (%) di pazienti con evento	286 (66%)	301 (70%)
Mediana in mesi (IC 95%)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-value†	< 0,00001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR§ % (IC 95%)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Risposta completa	10%	3%
Risposta parziale	50%	36%
p-value¶	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Numero (%) di pazienti con durata ≥ 30 mesi	87 (45%)	29 (32%)

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value nominale in base al log-rank test stratificato

‡ Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ P-value nominale in base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per gruppo di rischio IMDC e regione geografica. All'analisi *ad interim* pre-specificata dell'ORR (tempo mediano di follow-up di 12,8 mesi), è stata raggiunta una superiorità statisticamente significativa per l'ORR rispetto a pembrolizumab più axitinib con sunitinib, p-value < 0,0001

In base alle stime di Kaplan-Meier

ND = non disponibile

Figura 32: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-426 (popolazione *intent-to-treat*)

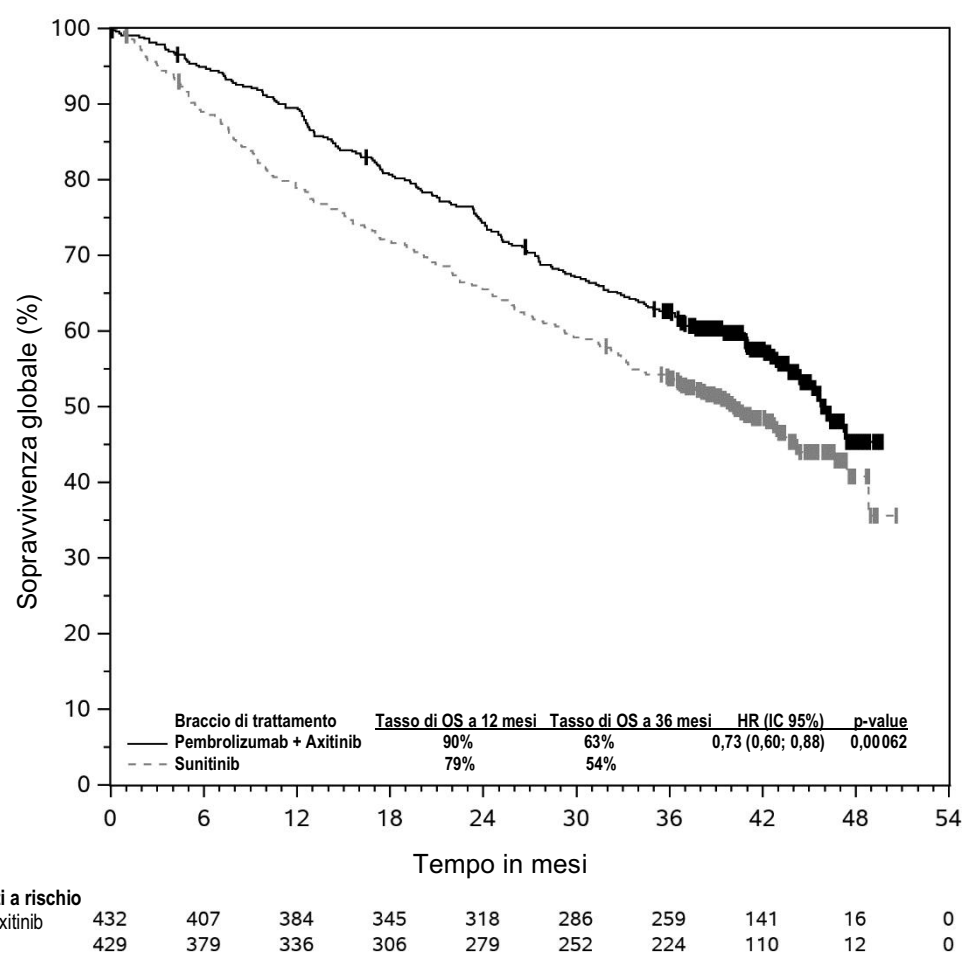
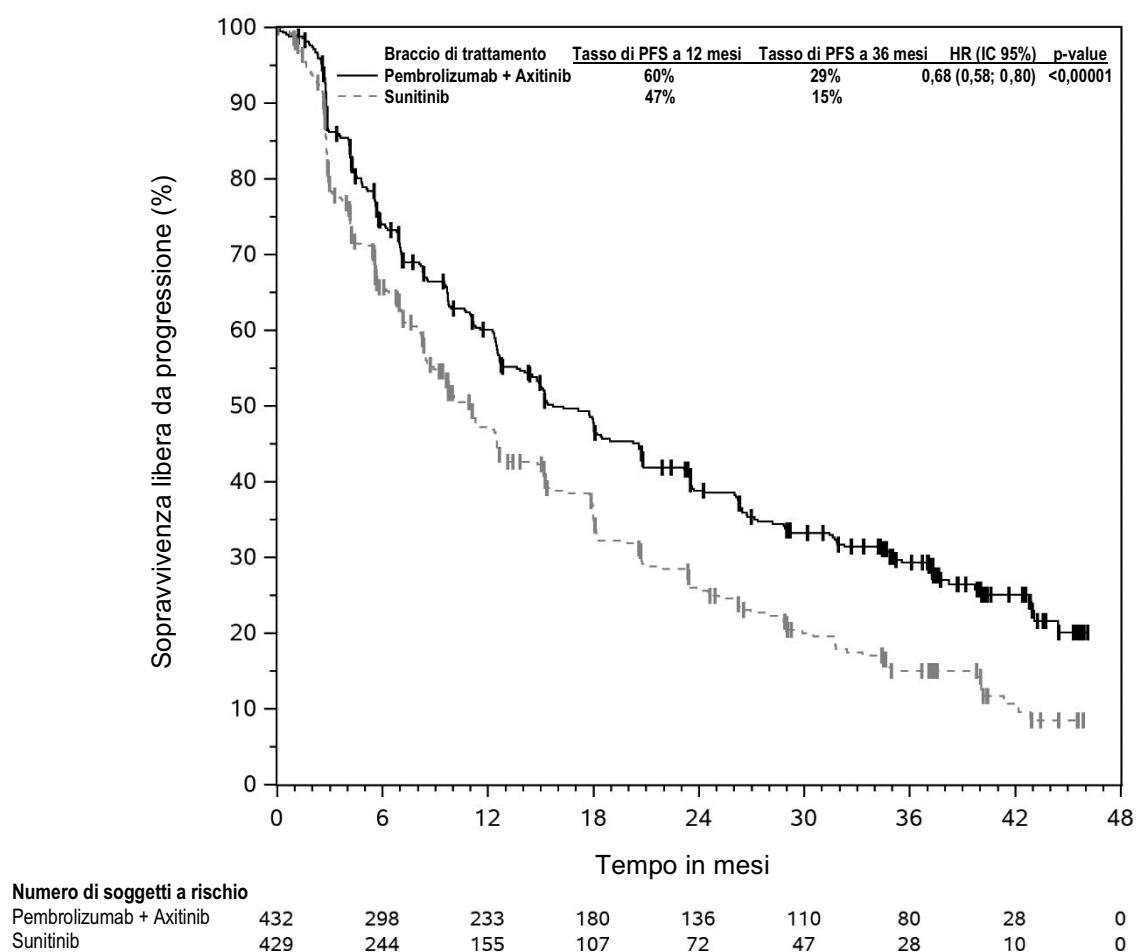


Figura 33: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-426 (popolazione *intent-to-treat*)



Nello studio KEYNOTE-426 sono state effettuate analisi di sottogruppo nei pazienti che avevano PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib in associazione: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)] e CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib in associazione: n = 167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)]. I benefici in termini di OS e PFS sono stati osservati indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1.

Lo studio KEYNOTE-426 non era potenziato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi.

La Tabella 37 riassume i risultati di efficacia, in base alla categoria di rischio IMDC, ottenuti all'analisi finale di OS con un tempo mediano di follow-up di 37,7 mesi.

Tabella 37: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-426 in base alla categoria di rischio IMDC

Endpoint*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	Tasso di OS a 12 mesi, % (IC 95%)		HR OS (IC 95%)
Favorevole	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermedio	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)

Sfavorevole	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Mediana (IC 95%), mesi		HR PFS (IC 95%)
Favorevole	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermedio	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Sfavorevole	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
ORR confermato	% (IC 95%)		Differenza ORR, % (IC 95%)
Favorevole	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermedio	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Sfavorevole	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) per le categorie di rischio favorevole, intermedio e sfavorevole per pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib erano rispettivamente di: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): studio controllato della terapia di associazione con lenvatinib in pazienti con RCC naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a lenvatinib è stata studiata nel KEYNOTE-581 (CLEAR), uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, condotto su 1 069 pazienti con RCC avanzato con componente a cellule chiare, comprese altre caratteristiche istologiche come sarcomatoide e papillare nel *setting* di prima linea. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La randomizzazione è stata stratificata in base alla regione geografica (Nord America *versus* Europa occidentale *versus* "Resto del mondo") e in base ai gruppi prognostici del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorevole *versus* intermedio *versus* sfavorevole).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane fino a 24 mesi in associazione a lenvatinib 20 mg per via orale una volta al giorno.
- lenvatinib 18 mg per via orale una volta al giorno in associazione ad everolimus 5 mg per via orale una volta al giorno.
- sunitinib 50 mg per via orale una volta al giorno per 4 settimane seguite da 2 settimane di sospensione del trattamento.

Il trattamento è stato proseguito fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia secondo la valutazione dello sperimentatore e confermata dal BICR secondo i criteri RECIST 1.1. La somministrazione di pembrolizumab con lenvatinib è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito per un massimo di 24 mesi; tuttavia, il trattamento con lenvatinib poteva essere proseguito oltre i 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale e poi ogni 8 settimane.

Le caratteristiche al basale della popolazione dello studio (355 pazienti nel braccio pembrolizumab con lenvatinib e 357 nel braccio sunitinib) erano: età mediana di 62 anni (range: da 29 a 88 anni); 41% di età pari o superiore a 65 anni; 74% di sesso maschile; 75% di etnia bianca, 21% di etnia asiatica, 1% di etnia nera e il 2% di altre razze; il 17% e l'83% dei pazienti aveva un KPS al basale rispettivamente di 70-80 e 90-100; la distribuzione dei pazienti sulla base delle categorie di rischio IMDC è stata del 33% favorevole, del 56% intermedia e del 10% sfavorevole e sulla base dei gruppi prognostici MSKCC è stata del 27% favorevole, del 64% intermedia e del 9% sfavorevole. La malattia metastatica era presente nel 99% dei pazienti e la malattia localmente avanzata era presente nell'1%. Le sedi comuni di metastasi nei pazienti erano polmoni (69%), linfonodi (46%) e ossa (26%).

L'outcome primario di efficacia era la PFS valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. I principali outcome secondari di efficacia comprendevano l'OS e l'ORR. Lo studio ha dimostrato

miglioramenti statisticamente significativi di PFS (HR 0,39; IC 95% 0,32, 0,49; p-value < 0,0001), OS (HR 0,66; IC 95% 0,49, 0,88; p-value 0,0049) e ORR (71%; [IC 95% 66, 76] vs. 36%; [IC 95% 31, 41]; p-value < 0,0001) nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a lenvatinib rispetto a sunitinib all'analisi *ad interim* pre-specificata, con un tempo mediano di follow-up di sopravvivenza di 26,5 mesi e durata mediana del trattamento con pembrolizumab e lenvatinib di 17,0 mesi. L'analisi primaria di OS non è stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive.

Nella Tabella 38 e nelle Figure 34 e 35 sono riassunti i risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-581 (CLEAR) all'analisi finale specificata dal protocollo con un tempo mediano di follow-up di 49,4 mesi. I risultati della PFS erano coerenti tra i sottogruppi pre-specificati, i gruppi prognostici MSKCC e lo stato dell'espressione tumorale di PD-L1. Nella Tabella 39 sono riassunti i risultati di efficacia secondo il gruppo prognostico MSKCC.

Tabella 38: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane e Lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Numero (%) di pazienti con evento	207 (58%)	214 (60%)
Mediana in mesi (IC 95%)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-value [‡]	< 0,0001	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	149 (42%)	159 (45%)
Mediana in mesi (IC 95%)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-value [‡]	0,0424	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Risposta completa	18%	5%
Risposta parziale	53%	32%
p-value [¶]	< 0,0001	
Durata della risposta [#]		
Mediana in mesi (range)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* L'analisi primaria della PFS comprendeva la censura per un nuovo trattamento antitumorale. I risultati per la PFS con e senza censura per il nuovo trattamento antitumorale sono stati coerenti

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value nominale, bilaterale in base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] P-value nominale bilaterale basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato.

Alla precedente analisi finale pre-specificata dell'ORR (tempo di follow-up mediano di 17,3 mesi), è stata raggiunta una superiorità statisticamente significativa per l'ORR confrontando pembrolizumab e lenvatinib con sunitinib (odds ratio: 3,84 [IC 95%: 2,81; 5,26], p-value < 0,0001)

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

NR = non raggiunto

L'analisi finale di OS non è stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive, con 195/357 (54,6%) pazienti nel braccio sunitinib e 56/355 (15,8%) pazienti nel braccio pembrolizumab più lenvatinib che hanno ricevuto una successiva terapia con anti-PD-1/PD-L1.

Figura 34: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)

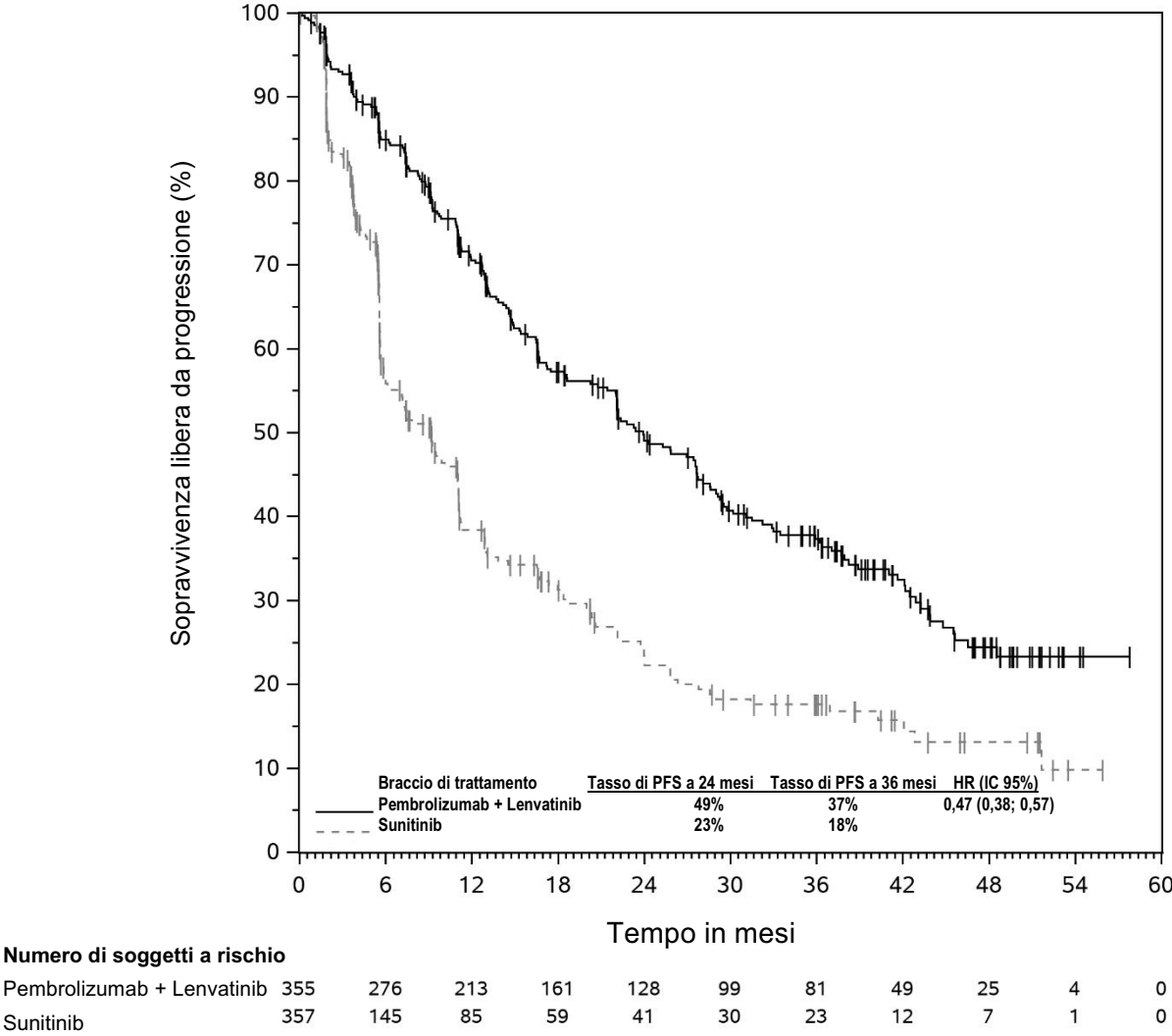
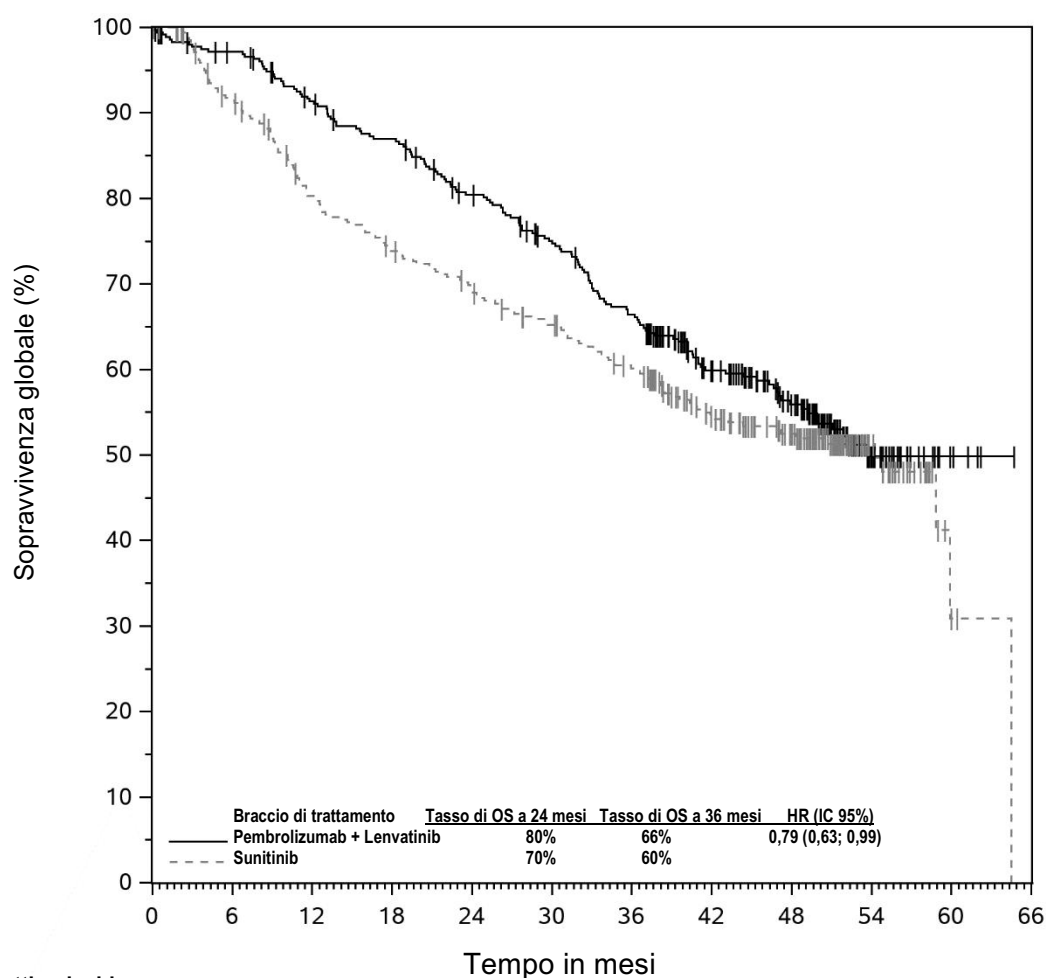


Figura 35: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Lo studio KEYNOTE-581 (CLEAR) non era potenziato per valutare l'efficacia dei singoli sottogruppi.

Le analisi di sottogruppo sono state eseguite in base al gruppo prognostico MSKCC.

Nella Tabella 39 sono riassunti i risultati di efficacia in base al gruppo prognostico MSKCC sulla base dell'analisi finale di OS a un follow-up mediano di 49,4 mesi.

Tabella 39: Risultati di efficacia in base al gruppo prognostico MSKCC nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Numero di pazienti	Numero di eventi	Numero di pazienti	Numero di eventi	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo BICR*					HR PFS (IC 95%)
Favorevole	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermedio	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Sfavorevole	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Sopravvivenza globale (OS)*					HR OS (IC 95%)
Favorevole	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermedio	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Sfavorevole	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Follow-up mediano: 49,4 mesi (cut-off dei dati – 31 luglio 2022)

KEYNOTE-B61: studio di Fase II a braccio singolo, in aperto

Sono disponibili ulteriori dati provenienti dal KEYNOTE-B61, uno studio di Fase II a braccio singolo, in aperto su pembrolizumab (400 mg ogni 6 settimane) in associazione a lenvatinib (20 mg al giorno) per il trattamento di prima linea di pazienti con RCC avanzato o metastatico con istologia a cellule non chiare (n=158), di cui il 59% papillare, il 18% cromofobo, il 4% con traslocazione, l'1% midollare, il 13% non classificato e il 6% altro. L'ORR era del 50,6% (IC 95%: 42,6, 58,7) e la durata della risposta mediana era di 19,5 mesi (IC 95%: 15,3, non raggiunto).

KEYNOTE-564: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con RCC resecato

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata come terapia adiuvante del RCC nel KEYNOTE-564, uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 994 pazienti con maggior rischio di recidiva, definito come rischio intermedio-alto o alto o M1 con nessuna evidenza di malattia (*no evidence of disease*, NED). La categoria di rischio intermedio-alto comprendeva: pT2 con Grado 4 o caratteristiche sarcomatoidi; pT3, qualsiasi Grado senza coinvolgimento linfonodale (N0) o metastasi a distanza (M0). La categoria di rischio alto comprendeva: pT4, qualsiasi Grado N0 e M0; qualsiasi pT, qualsiasi Grado con coinvolgimento linfonodale e M0. La categoria M1 NED comprendeva pazienti con malattia metastatica che erano stati sottoposti a resezione completa delle lesioni primarie e metastatiche. I pazienti dovevano essere stati sottoposti a nefrectomia nefroprotettiva parziale o radicale completa (e resezione completa di lesioni metastatiche solide, isolate, dei tessuti molli nei partecipanti M1 NED) con margini chirurgici negativi ≥ 4 settimane prima del momento dello screening. I pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori sono stati esclusi dallo studio. I pazienti con RCC con componente a cellule chiare sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=496) o placebo (n=498) per un massimo di 1 anno fino alla comparsa di recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di metastasi (M0, M1 NED), e all'interno del gruppo M0 è stata ulteriormente stratificata per PS ECOG (0,1) e regione geografica (USA, non USA). A partire dalla randomizzazione, i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio ogni 12 settimane per i primi 2 anni, poi ogni 16 settimane da 3 a 5 anni e successivamente ogni 24 settimane annualmente.

Le caratteristiche basali dei 994 pazienti erano: età mediana di 60 anni (range: da 25 a 84), 33% di età pari o superiore a 65 anni; 71% di sesso maschile; l'85% con PS ECOG pari a 0 e il 15% con PS ECOG pari a 1. Il 94% era N0; l'83% non aveva caratteristiche sarcomatoidi; l'86% era pT2 con Grado 4 o caratteristiche sarcomatoidi o pT3; l'8% era pT4 o con coinvolgimento linfonodale; e il 6%

era M1 NED. Le caratteristiche e i dati demografici al basale erano generalmente comparabili tra il braccio pembrolizumab e il braccio placebo.

L'outcome primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) valutata dallo sperimentatore. Il principale outcome secondario era l'OS. Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della DFS e di OS nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli randomizzati nel braccio placebo. All'analisi *ad interim* pre-specificata con un tempo di follow-up mediano di 23,9 mesi, l'HR della DFS era 0,68 (IC 95% 0,53, 0,87; p-value = 0,0010). La Tabella 40 e le Figure 36 e 37 riassumono i risultati di efficacia con un tempo di follow-up mediano di 55,8 mesi.

Tabella 40: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-564

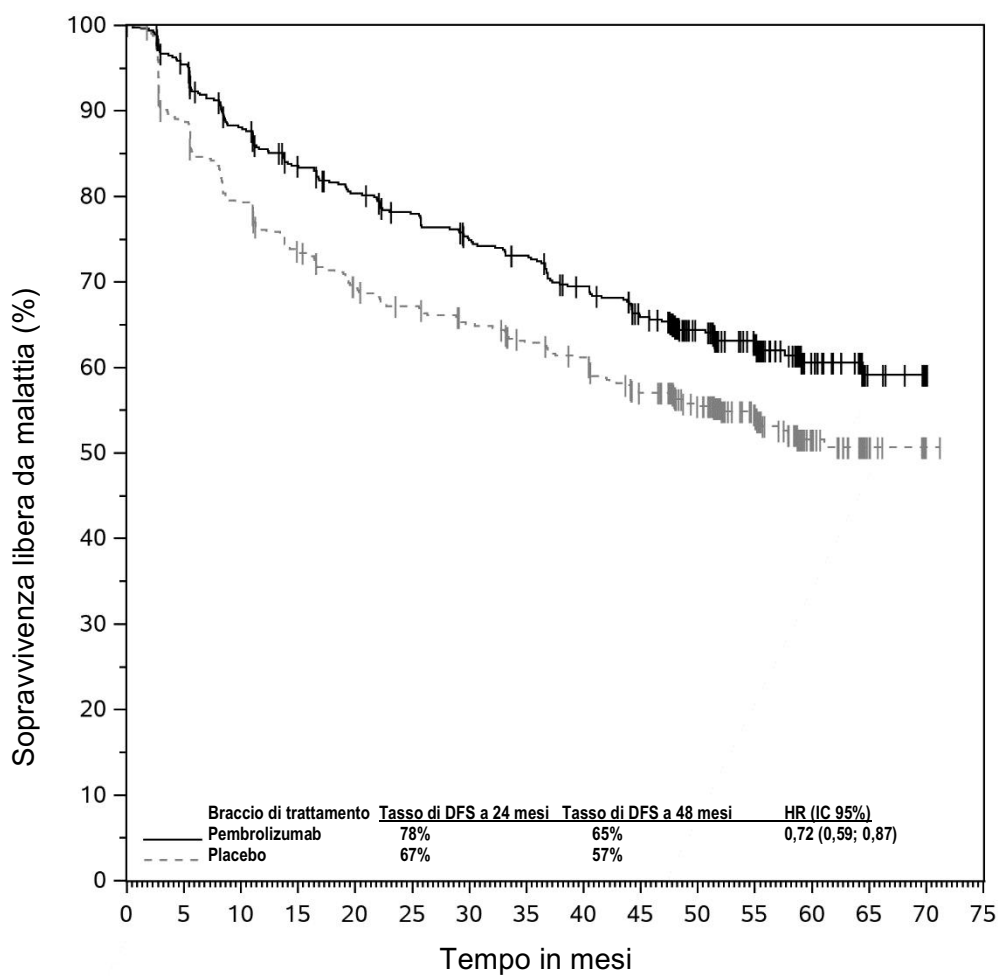
Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=496	Placebo n=498
DFS		
Numero (%) di pazienti con evento	174 (35%)	224 (45%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-value†	0,0024	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato

NR = non raggiunto

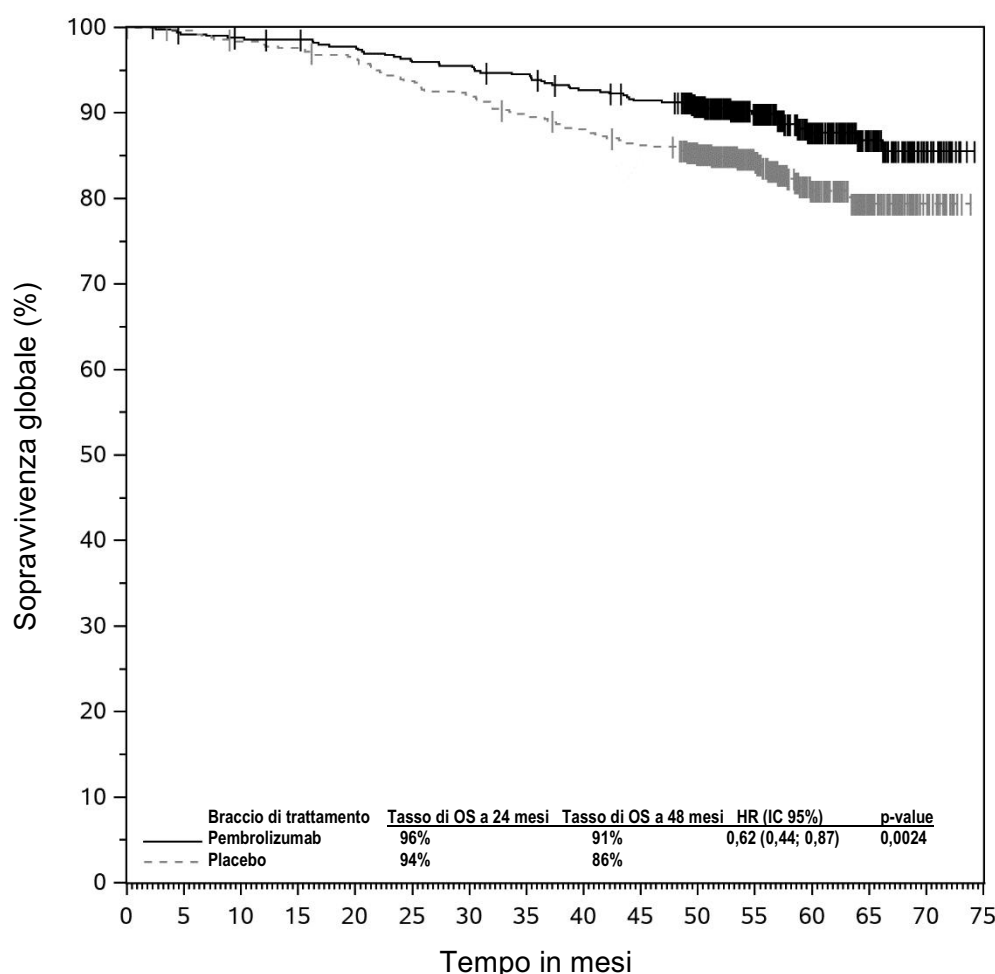
Figura 36: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattia per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-564 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

Figura 37: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-564 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

Carcinomi MSI-H o dMMR

Carcinoma del colon-retto

KEYNOTE-177: studio controllato in pazienti con CRC MSI-H o dMMR naïve al trattamento nel setting metastatico

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-177, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato che ha arruolato pazienti con CRC metastatico con MSI-H o dMMR, precedentemente non trattati. Lo stato tumorale di MSI o MMR (riparazione del *mismatch*) è stato determinato localmente utilizzando rispettivamente la reazione a catena della polimerasi (PCR) o IHC. I pazienti affetti da malattia autoimmune o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili allo studio.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane oppure uno dei seguenti trattamenti chemioterapici scelto dallo sperimentatore e somministrato per via endovenosa ogni 2 settimane:

- mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorin e FU) o mFOLFOX6 in associazione a bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (o levoleucovorin 200 mg/m²) e FU 400 mg/m² in bolo al Giorno 1, a seguire FU 2 400 mg/m² in 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg di peso corporeo al Giorno 1 o cetuximab 400 mg/m² alla prima infusione, a seguire 250 mg/m² ogni settimana.

- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin e FU) o FOLFIRI in associazione a bevacizumab o cetuximab: irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (o levoleucovorin 200 mg/m²) e FU 400 mg/m² in bolo al Giorno 1, a seguire FU 2 400 mg/m² in 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg di peso corporeo al Giorno 1 o cetuximab 400 mg/m² alla prima infusione, a seguire 250 mg/m² ogni settimana.

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti in trattamento con pembrolizumab in assenza di progressione della malattia potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane. Ai pazienti randomizzati alla chemioterapia è stato somministrato pembrolizumab al momento della progressione della malattia.

Un totale di 307 pazienti è stato arruolato e randomizzato a ricevere pembrolizumab (n=153) o chemioterapia (n=154). Le caratteristiche basali di questi pazienti erano: età mediana di 63 anni (range: da 24 a 93); 47% di età pari o superiore a 65 anni; 50% di sesso maschile; 75% di etnia bianca e 16% di etnia asiatica; il 52% e il 48% con un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente. Stato della mutazione: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Dei 143 pazienti in trattamento con chemioterapia, il 56% ha ricevuto mFOLFOX6 con o senza bevacizumab o cetuximab e il 44% ha ricevuto FOLFIRI con o senza bevacizumab o cetuximab.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST v1.1 e l'OS. Gli outcome secondari erano l'ORR e la durata della risposta. Nell'analisi finale pre-specificata della PFS, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS (HR 0,60; IC 95% 0,45, 0,80; p-value 0,0002) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra pembrolizumab e la chemioterapia nell'analisi finale di OS in cui il 60% dei pazienti che era stato randomizzato a ricevere la chemioterapia ha effettuato il crossover e ha ricevuto successivamente le terapie anti-PD-1/PD-L1 compreso pembrolizumab. Nella Tabella 41 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 38 e 39 mostrano le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS aggiornate sulla base dell'analisi finale con un tempo mediano di follow-up di 38,1 mesi (range: da 0,2 a 58,7 mesi).

Tabella 41: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-177

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=153	Chemioterapia n=154
PFS*		
Numero (%) di pazienti con evento	86 (56%)	117 (76%)
Mediana in mesi (IC 95%)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-value [‡]	0,0001	
OS§		
Numero (%) di pazienti con evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-value [§]	0,0359	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Risposta completa	13%	4%
Risposta parziale	32%	29%
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% con durata ≥ 24 mesi [¶]	84%	34%

- * Con ulteriori 12 mesi di follow-up dopo l'analisi finale pre-specificata per la PFS
- † In base al modello di regressione di Cox
- ‡ P-value nominale
- § Non statisticamente significativo dopo aggiustamento per la molteplicità
- ¶ In base alle stime di Kaplan-Meier
- NR = non raggiunto

Figura 38: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-177 (popolazione *intent-to-treat*)

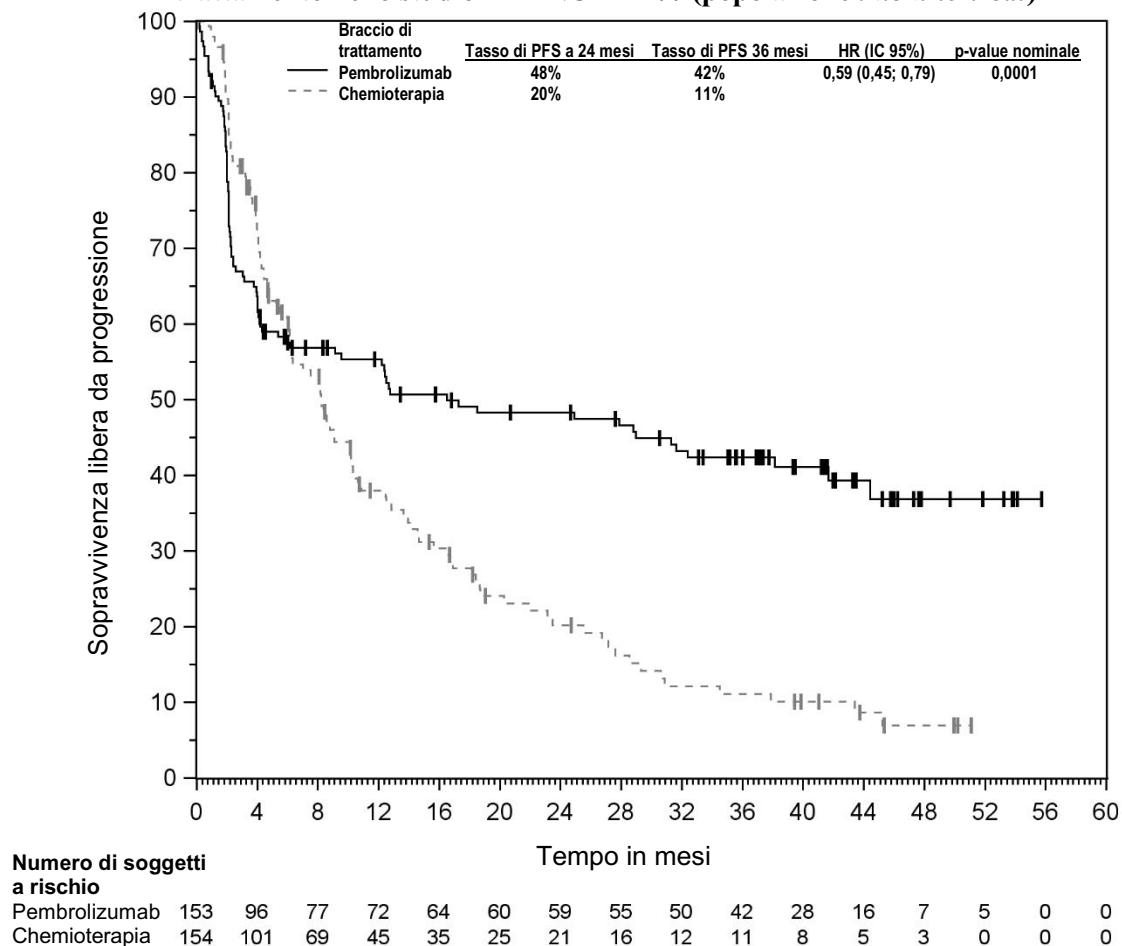
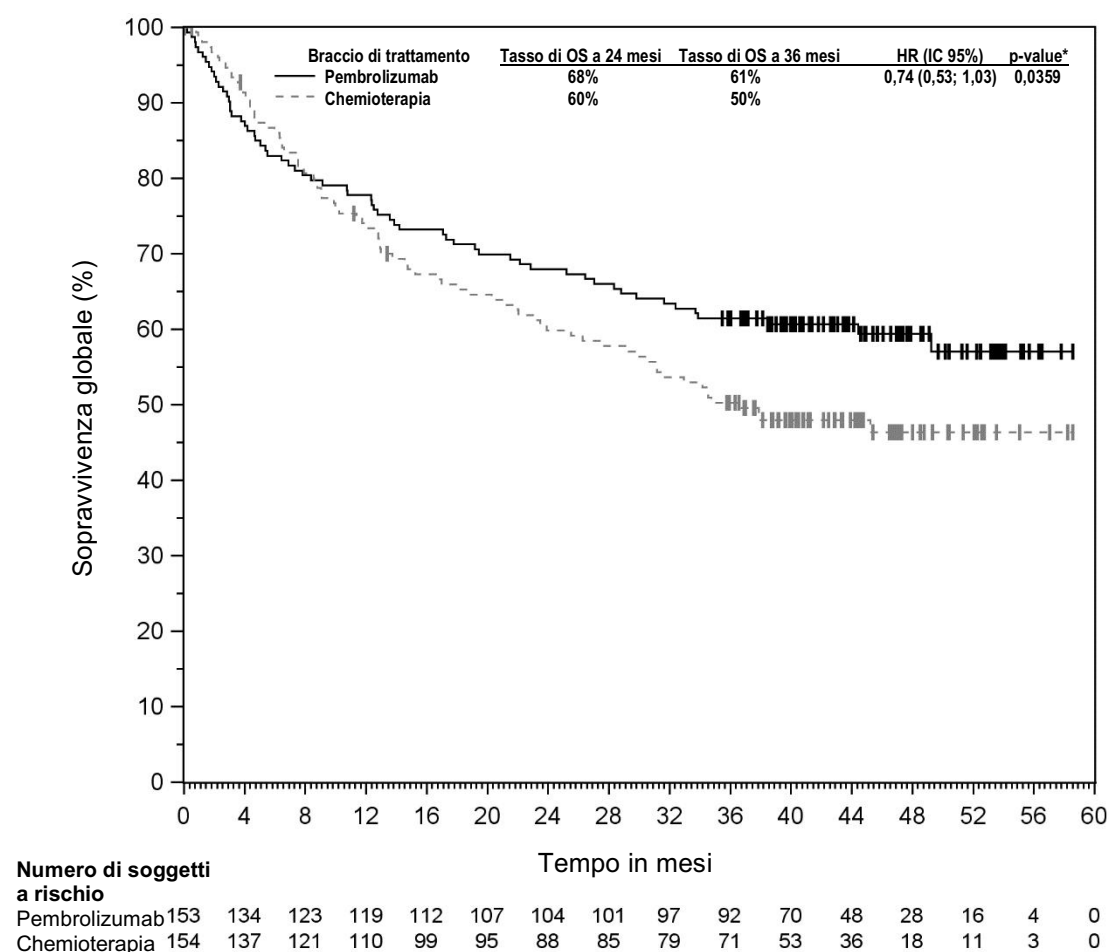


Figura 39: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-177 (popolazione *intent-to-treat*)



* Non statisticamente significativo a seguito di aggiustamento per molteplicità

KEYNOTE-164: studio in aperto in pazienti con CRC MSI-H o dMMR non resecabile o metastatico che hanno ricevuto una precedente terapia

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-164, uno studio di Fase II multicentrico, non randomizzato, in aperto, multi-coorte che ha arruolato pazienti con CRC MSI-H o dMMR non resecabile o metastatico con progressione a seguito di precedente terapia a base di fluoropirimidina in associazione a irinotecan e/o oxaliplatino.

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o progressione della malattia. Ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione della malattia. I pazienti che non presentavano progressione della malattia sono stati trattati per un massimo di 24 mesi (fino a 35 cicli). La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane.

Le caratteristiche basali dei 124 pazienti arruolati nello studio KEYNOTE-164 erano: età mediana di 56 anni (35% di età pari o superiore a 65 anni); 56% di sesso maschile; 68% di etnia bianca e 27% di etnia asiatica; il 41% e il 59% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il 12% dei pazienti presentava mutazioni di BRAF e il 36% presentava mutazioni di RAS; il 39% e il 34% erano indeterminati rispettivamente per le mutazioni di BRAF e di RAS. Il 97% dei pazienti aveva malattia M1 e il 3% aveva malattia M0 (localmente avanzata non resecabile). Il 76% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

L'outcome primario di efficacia era l'ORR valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia includevano la durata della risposta, la PFS e l'OS. Il tempo mediano di follow-up è stato di 37,3 mesi (range: da 0,1 a 65,2). Nella Tabella 42 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 42: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-164

Endpoint	n=124
Tasso di risposta obiettiva*	
ORR % (IC 95%)	34% (25,6; 42,9)
Risposta completa	10%
Risposta parziale	24%
Durata della risposta*	
Mediana in mesi (range)	NR (4,4; 58,5+)
% con durata ≥ 36 mesi [#]	92%

* In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

+ Indica che non vi è alcuna progressione della malattia al momento dell'ultima valutazione della malattia

NR = non raggiunto

Sono state osservate risposte obiettive indipendentemente dallo stato di mutazione di BRAF o di RAS.

Carcinomi non del colon-retto

KEYNOTE-158: studio in aperto in pazienti con carcinoma dell'endometrio, gastrico, dell'intestino tenue o delle vie biliari MSI-H o dMMR non resecabile o metastatico che hanno ricevuto precedente terapia

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata su 377 pazienti con tumori solidi non-CRC MSI-H o dMMR non resecabili o metastatici arruolati in uno studio di Fase II multicentrico, non randomizzato, in aperto (KEYNOTE-158), compresi pazienti con carcinoma dell'endometrio, gastrico, dell'intestino tenue o delle vie biliari. Lo stato tumorale di MSI o MMR è stato determinato prospetticamente utilizzando rispettivamente la PCR o l'IHC.

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o progressione della malattia. Ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione della malattia. I pazienti che non presentavano progressione della malattia sono stati trattati per un massimo di 24 mesi (fino a 35 cicli). La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane per il primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali degli 83 pazienti con carcinoma dell'endometrio erano: età mediana di 64 anni (range: da 42 a 86); 46% di età pari o superiore a 65 anni; 84% di etnia bianca, 6% di etnia asiatica e 4% di etnia nera; e PS ECOG pari a 0 (46%) e 1 (54%). Il 98% dei pazienti aveva malattia M1 e il 2% aveva malattia M0. Il 47% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

Le caratteristiche basali dei 67 pazienti con carcinoma gastrico erano: età mediana di 68 anni (range: da 41 a 89); 61% di età pari o superiore a 65 anni; 64% di sesso maschile, 61% di etnia bianca, 25% di etnia asiatica; e PS ECOG pari a 0 (43%) e 1 (57%). Tutti i pazienti avevano malattia M1. Il 45% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

Le caratteristiche basali dei 33 pazienti con carcinoma dell'intestino tenue erano: età mediana di 60 anni (range: da 21 a 78); 39% di età pari o superiore a 65 anni; 58% di sesso maschile, 85% di etnia bianca, 9% di etnia asiatica; e PS ECOG pari a 0 (52%) e 1 (48%). Il 97% dei pazienti aveva malattia M1 e il 3% aveva malattia M0. Il 33% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia. Tutti i pazienti avevano adenocarcinoma come istologia tumorale.

Le caratteristiche basali dei 22 pazienti con carcinoma delle vie biliari erano: età mediana di 61 anni (range: da 40 a 77); 41% di età pari o superiore a 65 anni; 73% di sesso maschile, 91% di etnia bianca, 9% di etnia asiatica; PS ECOG pari a 0 (45%) e 1 (55%); e l'82% aveva malattia M1 e il 18% aveva malattia M0. Il 41% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

L'outcome primario di efficacia era l'ORR valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia includevano la durata della risposta, la PFS e l'OS. Il tempo mediano di follow-up è stato di 53,5 mesi (range: da 1,5 a 99,4) per il carcinoma dell'endometrio, 12,9 (range: da 1,0 a 102,6) per il carcinoma gastrico, 39,4 (range: da 4,2 a 103,0) per il carcinoma dell'intestino tenue e 19,4 (range: da 1,1 a 97,1) per il carcinoma delle vie biliari. Nella Tabella 43 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 43: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-158

Endpoint	Carcinoma dell'endometrio n=83	Carcinoma gastrico [¶] n=65	Carcinoma dell'intestino tenue [¶] n=32	Carcinoma delle vie biliari n=22
Tasso di risposta obiettiva*				
ORR % (IC 95%)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Risposta completa	18%	18%	19%	14%
Risposta parziale	34%	22%	44%	32%
Durata della risposta*				
Mediana in mesi (range)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9+; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
% con durata ≥ 12 mesi [#]	86%	88%	87%	90%
% con durata ≥ 60 mesi [#]	64%	72%	72%	50%

* In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

In base alle stime di Kaplan-Meier

+ Indica che non vi è alcuna progressione della malattia al momento dell'ultima valutazione della malattia

NR = non raggiunto

[¶] La popolazione per l'analisi di efficacia è costituita dai partecipanti della popolazione "Tutti i partecipanti come trattati" (*All Participants as Treated*, APaT) che sono stati arruolati almeno 26 settimane prima della data di cut-off dei dati

Carcinoma dell'esofago

KEYNOTE-590: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con carcinoma dell'esofago naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia è stata studiata nel KEYNOTE-590, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o carcinoma della giunzione gastroesofagea (tipo I di Siewert). I pazienti affetti da malattia autoimmune attiva, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (GEJ) HER-2 positivo noto non erano eleggibili allo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base all'istologia tumorale (carcinoma a cellule squamose vs. adenocarcinoma), regione geografica (Asia vs. non Asia) e Performance Status ECOG (0 vs. 1).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane in associazione a cisplatino 80 mg/m² e.v. al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane per un massimo di sei cicli e 5-FU 800 mg/m² e.v. al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di tre settimane o secondo lo standard locale per la somministrazione di 5-FU.
- Placebo al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane in associazione a cisplatino 80 mg/m² e.v. al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane per un massimo di sei cicli e 5-FU 800 mg/m² e.v. al

giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di tre settimane o secondo lo standard locale per la somministrazione di 5-FU.

Il trattamento con pembrolizumab o chemioterapia è stato proseguito fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o progressione della malattia o fino a un massimo di 24 mesi. Ai pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab era consentito di proseguire oltre la prima progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 se clinicamente stabili fino a quando la prima evidenza radiografica della progressione della malattia fosse stata confermata almeno 4 settimane dopo un esame di immagine ripetuto. La valutazione dello stato del tumore è stata effettuata ogni 9 settimane.

Tra i 749 pazienti dello studio KEYNOTE-590, 383 (51%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 383 pazienti erano: età mediana di 63 anni (range: da 28 a 89), 41% di età pari o superiore a 65 anni; 82% di sesso maschile; 34% di etnia bianca e 56% di etnia asiatica; un Performance Status ECOG pari a 0 e 1 rispettivamente nel 43% e 57%. Il 93% aveva malattia M1. Il 75% aveva un'istologia tumorale di carcinoma a cellule squamose e il 25% aveva un adenocarcinoma.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutate dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1 nell'istologia delle cellule squamose, CPS ≥ 10 e in tutti i pazienti. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS e PFS per tutte le popolazioni pre-specificate dello studio. In tutti i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia, rispetto alla chemioterapia, l'HR per l'OS era 0,73 (IC 95% 0,62-0,86) e l'HR per la PFS era 0,65 (IC 95% 0,55-0,76). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta valutate dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1. La Tabella 44 riassume i principali risultati di efficacia nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 nello studio KEYNOTE-590 all'analisi pre-specificata eseguita con un follow-up mediano di 13,5 mesi (range: da 0,5 a 32,7 mesi). Le Figure 40 e 41 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS.

Tabella 44: Risultati di efficacia di pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)

Endpoint	Pembrolizumab Chemioterapia contenente platino 5-FU n=186	Trattamento standard* n=197
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana in mesi [†] (IC 95%)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-value [§]	< 0,0001	
PFS[¶]		
Numero (%) di pazienti con evento	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana in mesi [†] (IC 95%)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-value [§]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva[¶]		
ORR [§] % (IC 95%)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Risposta completa	5,9%	2,5%
Risposta parziale	45,2%	24,4%
p-value [#]	< 0,0001	
Durata della risposta^{¶,b}		
Mediana in mesi (range)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% con durata ≥ 6 mesi [†]	80,2%	47,7%
% con durata ≥ 12 mesi [†]	43,7%	23,2%
% con durata ≥ 18 mesi [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatino e 5-FU

[†] In base alle stime di Kaplan-Meier

[‡] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[§] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per regione geografica (Asia *versus* Resto del mondo) e istologia tumorale (Adenocarcinoma vs Carcinoma a Cellule Squamose) e Performance Status ECOG (0 *versus* 1)

[¶] Valutato dallo sperimentatore sulla base dei criteri RECIST 1.1

[#] P-value unilaterale per il test. H0: differenza in % = 0 *versus* H1: differenza in % > 0

^b Migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Un totale di 32 pazienti di età ≥ 75 anni è stato arruolato nello studio KEYNOTE-590 per PD-L1 CPS ≥ 10 (18 nell'associazione pembrolizumab e 14 nel controllo). I dati di efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia sono troppi limitati in questa popolazione di pazienti.

Figura 40: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)

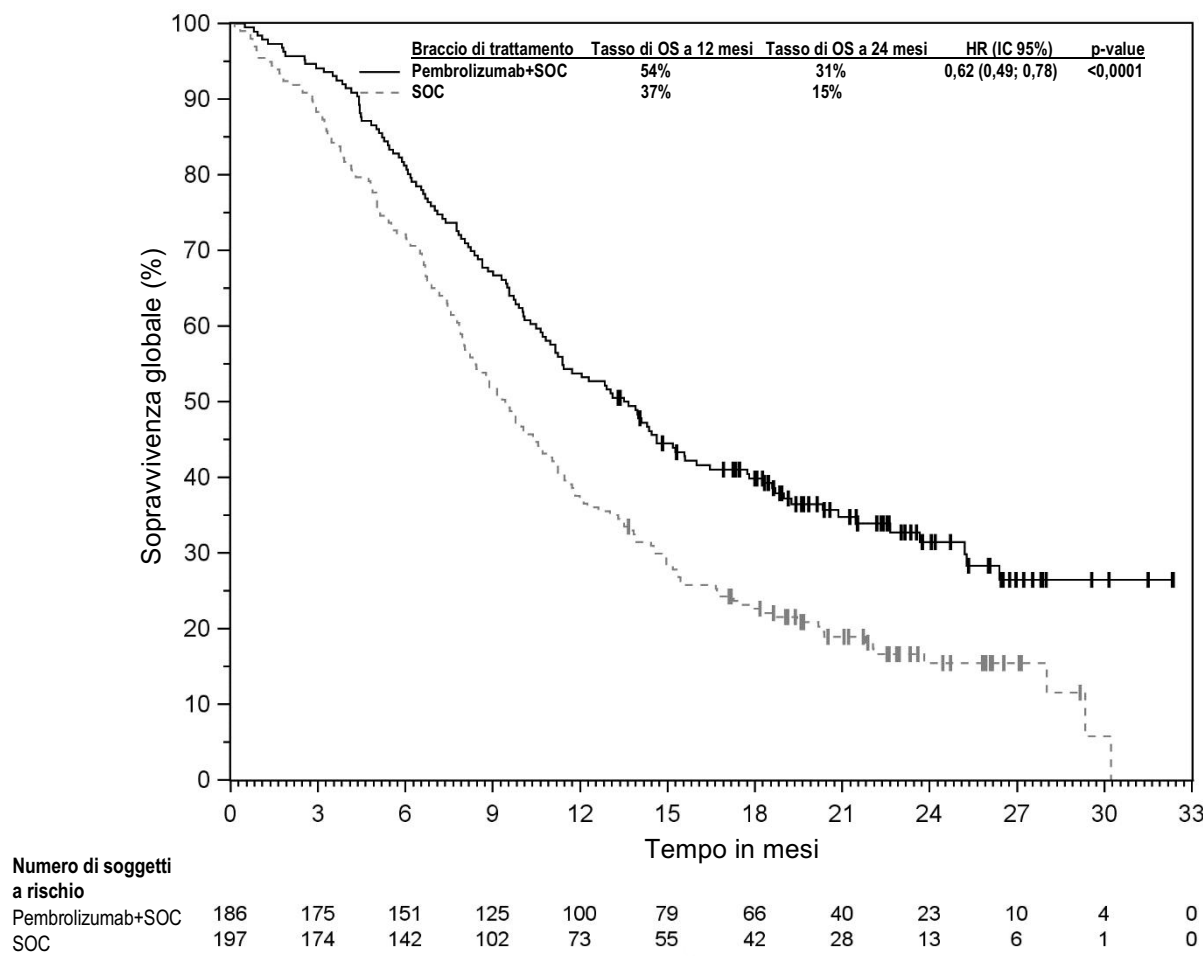
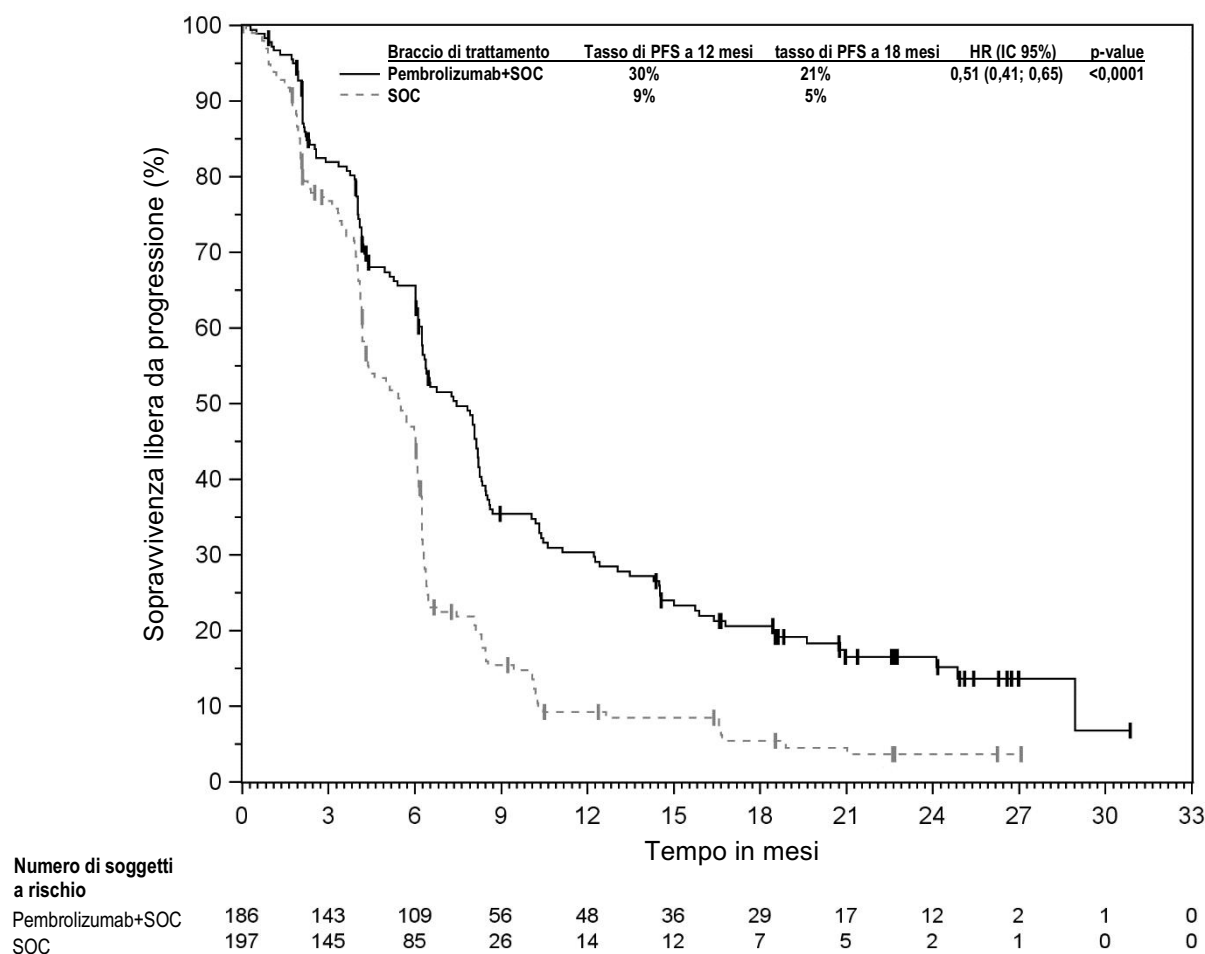


Figura 41: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)



Carcinoma mammario triplo negativo

KEYNOTE-522: studio controllato della terapia neoadiuvante e adiuvante in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato, infiammatorio o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico è stata studiata nel KEYNOTE-522, uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo. Se indicato, i pazienti hanno ricevuto radioterapia adiuvante prima o in concomitanza con pembrolizumab adiuvante o placebo. I principali criteri di eleggibilità per questo studio sono stati TNBC localmente avanzato, infiammatorio o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva (dimensione del tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm di diametro con coinvolgimento linfonodale o dimensione del tumore > 2 cm di diametro indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale), indipendentemente dall'espressione tumorale di PD-L1. I pazienti con malattia autoimmune attiva che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili allo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato linfonodale (positivo vs. negativo), alla dimensione del tumore (T1/T2 vs. T3/T4) e alla scelta di carboplatino (sommministrato ogni 3 settimane vs. settimanalmente). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere pembrolizumab o placebo tramite infusione endovenosa:

- Quattro cicli di pembrolizumab neoadiuvante 200 mg ogni 3 settimane o placebo al Giorno 1 dei cicli 1-4 del regime di trattamento in associazione a:
 - Carboplatino
 - AUC 5 mg/mL/min ogni 3 settimane al Giorno 1 dei cicli 1-4 del regime di trattamento
 - AUC 1,5 mg/mL/min ogni settimana al Giorno 1, 8 e 15 dei cicli 1-4 del regime di trattamento e
 - Paclitaxel 80 mg/m² ogni settimana al Giorno 1, 8 e 15 dei cicli 1-4 del regime di trattamento
- Seguito da 4 cicli aggiuntivi di pembrolizumab neoadiuvante 200 mg ogni 3 settimane o placebo al Giorno 1 dei cicli 5-8 del regime di trattamento in associazione a:
 - Doxorubicina 60 mg/m² ○ epirubicina 90 mg/m² ogni 3 settimane al Giorno 1 dei cicli 5-8 del regime di trattamento e
 - Ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 3 settimane al Giorno 1 dei cicli 5-8 del regime di trattamento
- A seguito di intervento chirurgico, sono stati somministrati 9 cicli di pembrolizumab adiuvante 200 mg ogni 3 settimane o placebo.

Il trattamento con pembrolizumab o placebo è stato proseguito fino a completamento del trattamento (17 cicli), fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo, fino a recidiva della malattia nella fase adiuvante o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

È stato randomizzato un totale di 1 174 pazienti. Le caratteristiche della popolazione dello studio erano: età mediana di 49 anni (range: da 22 a 80); 11% di età pari o superiore a 65 anni; 99,9% di sesso femminile; 64% di etnia bianca, 20% di etnia asiatica, 5% di etnia nera e 2% indiani d'America o nativi dell'Alaska; un Performance Status ECOG pari a 0 (87%) e 1 (13%); il 56% era in pre-menopausa e il 44% era in post-menopausa; il tumore primitivo era T1 nel 7% dei casi, T2 nel 68%, T3 nel 19% e T4 nel 7%; il 49% aveva coinvolgimento linfonodale 0 (N0), il 40% N1, l'11% N2 e lo 0,2% N3; l'1,4% dei pazienti aveva tumore mammario infiammatorio; il 75% dei pazienti era complessivamente allo Stadio II e il 25% era allo Stadio III.

I due outcome primari di efficacia erano il tasso di pCR e l'EFS. La pCR è stata definita come assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi (ypT0/Tis ypN0) ed è stata valutata in cieco dal patologo locale al momento dell'intervento chirurgico definitivo. L'EFS è stata definita come il tempo dalla randomizzazione al primo verificarsi di uno qualsiasi dei seguenti eventi: progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo, recidiva locale o a distanza, secondo carcinoma maligno primario o decesso per qualsiasi causa. Un outcome secondario di efficacia era l'OS.

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 dell'EFS alla sua analisi *ad interim* pre-specificata (tempo di follow-up mediano per tutti i pazienti di 37,8 mesi (range: 2,7-48,0 mesi), HR=0,63 (IC 95%: 0,48, 0,82; p-value 0,00031)). Lo studio ha anche dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS a un tempo di follow-up mediano per tutti i pazienti di 73,1 mesi (range: 2,7-83,9 mesi).

Nella Tabella 45 sono riassunti i risultati provenienti dall'analisi finale pre-specificata di pCR (n=1 002) e i principali risultati di efficacia provenienti dall'analisi *ad interim* pre-specificata di EFS e di OS al tempo di follow-up mediano per tutti i pazienti di 73,1 mesi (range: 2,7-83,9 mesi). Le Figure 42 e 43 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'EFS e l'OS.

Tabella 45: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-522

Endpoint	Pembrolizumab con chemioterapia/pembrolizumab	Placebo con chemioterapia/placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Numero di pazienti con pCR	428	182
Tasso di pCR (%) (IC 95%)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Stima della differenza (%) di trattamento (IC 95%)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-value‡	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Numero (%) di pazienti con evento	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Hazard ratio (IC 95%)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^b	n=784	n=390
Numero (%) di pazienti con evento	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Hazard ratio (IC 95%)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
p-value [#]	0,00150	

* In base all'analisi finale pre-specificata di pCR (rispetto a un livello di significatività di 0,0028)

† In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per stato linfonodale, dimensione del tumore e scelta di carboplatino

‡ P-value unilaterale per il test. H0: differenza in % = 0 *versus* H1: differenza in % > 0

¶ In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata stratificata per stato linfonodale, dimensione del tumore e scelta di carboplatino

^b In base a un'analisi *ad interim* pre-specificata di OS (rispetto a un livello di significatività di 0,00503)

[#] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per stato linfonodale, dimensione del tumore e scelta di carboplatino

Figura 42: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-522 (popolazione *intent-to-treat*)

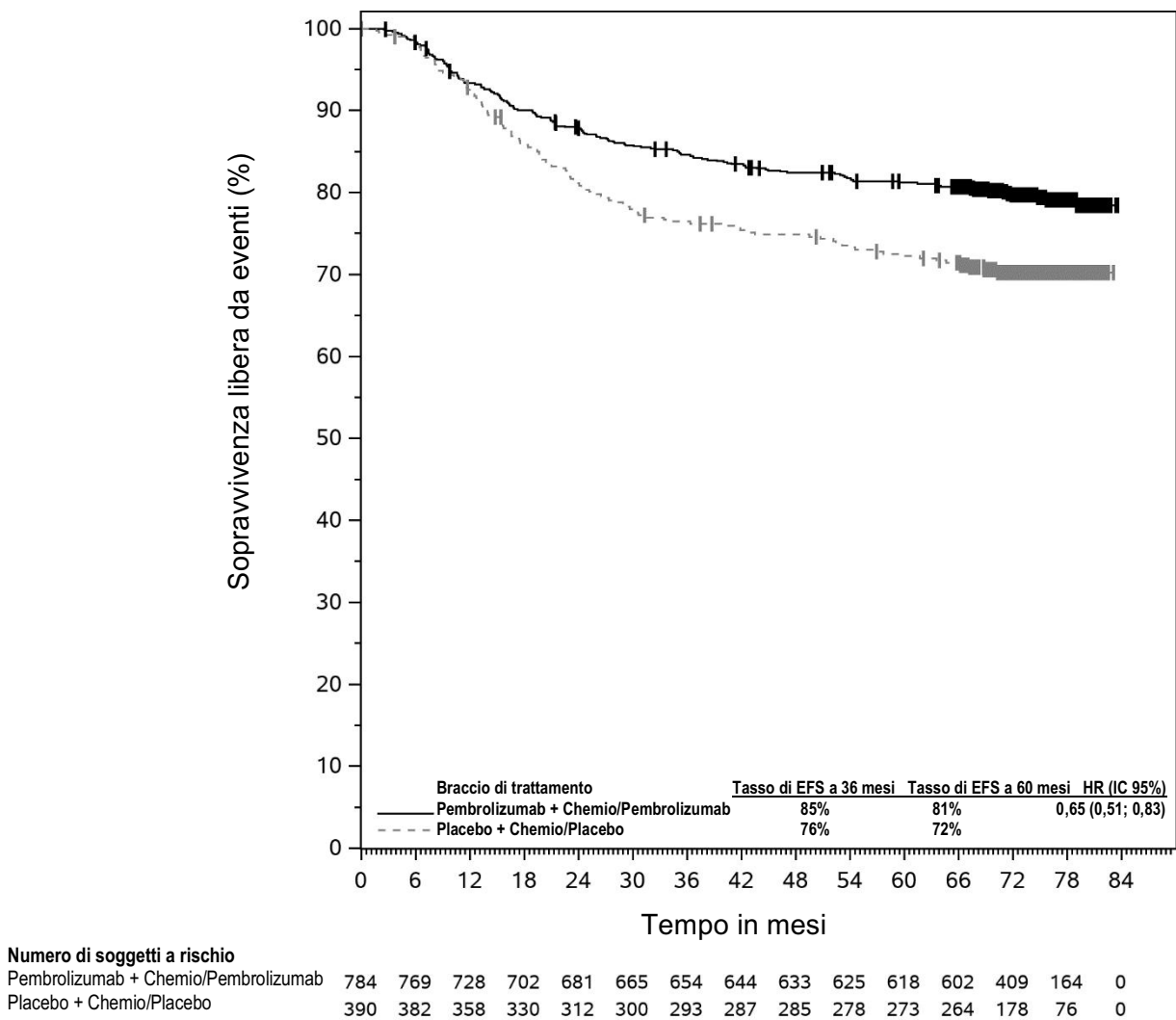
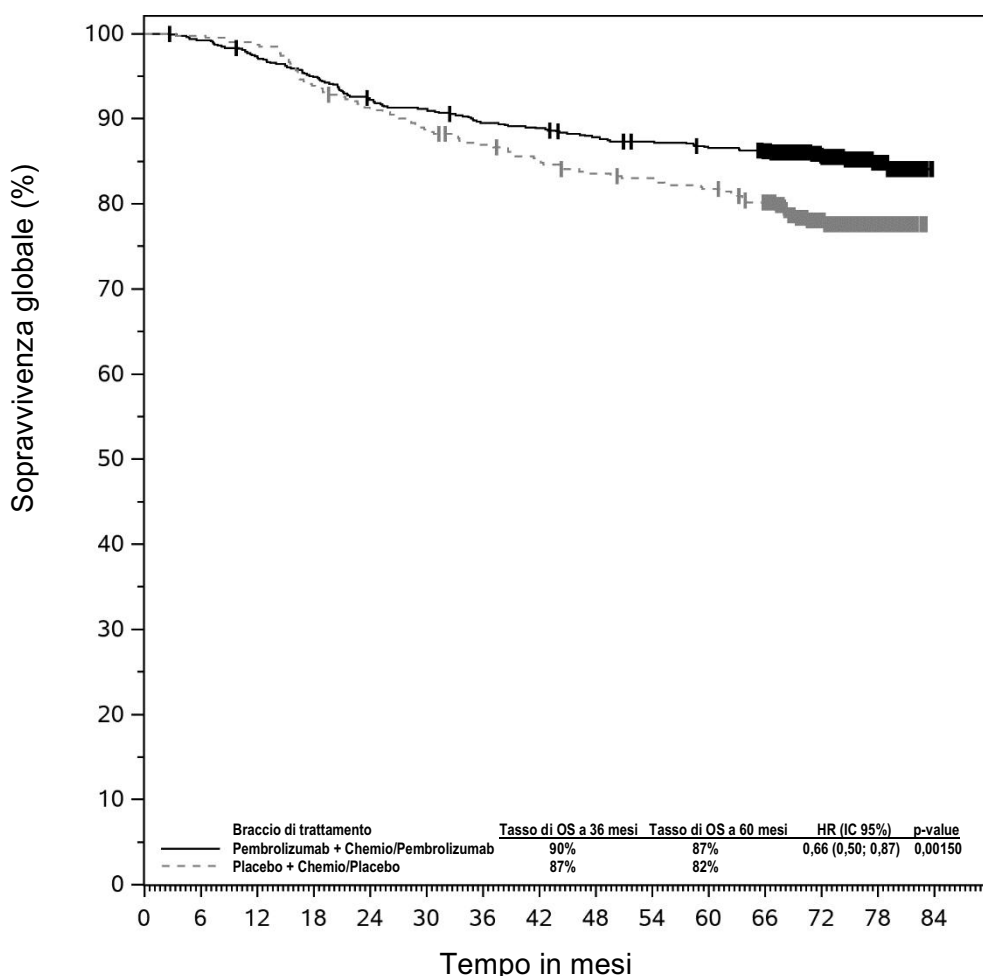


Figura 43: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-522 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemio/Pembrolizumab	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo + Chemio/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

KEYNOTE-355: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con TNBC precedentemente non trattati per malattia metastatica

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina e carboplatino è stata studiata nel KEYNOTE-355, uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo. I principali criteri di eleggibilità sono stati TNBC localmente ricorrente non resecabile o metastatico, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, non precedentemente trattati con chemioterapia nel *setting* avanzato. I pazienti con malattia autoimmune attiva che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base al trattamento chemioterapico (paclitaxel o nab-paclitaxel vs. gemcitabina e carboplatino), all'espressione tumorale di PD-L1 (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) e al precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento tramite infusione endovenosa:

- Pembrolizumab 200 mg al Giorno 1 ogni 3 settimane in associazione a nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o paclitaxel 90 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o gemcitabina 1 000 mg/m² e carboplatino AUC 2 mg/mL/min ai Giorni 1 e 8 ogni 21 giorni.
- Placebo al Giorno 1 ogni 3 settimane in associazione a nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o paclitaxel 90 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o gemcitabina 1 000 mg/m² e carboplatino AUC 2 mg/mL/min ai Giorni 1 e 8 ogni 21 giorni.

Il trattamento con pembrolizumab o placebo, entrambi in associazione a chemioterapia, è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La chemioterapia poteva continuare come standard di cura. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alle Settimane 8, 16 e 24, poi ogni 9 settimane per il primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Tra gli 847 pazienti randomizzati nello studio KEYNOTE-355, 636 (75%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 e 323 (38%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 323 pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 erano: età mediana di 53 anni (range: 22-83); 20% di età pari o superiore a 65 anni; 100% di sesso femminile; 69% di etnia bianca, 20% di etnia asiatica e 5% di etnia nera; un Performance Status ECOG pari a 0 (61%) e 1 (39%); il 67% era in post-menopausa; il 3% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali; e il 20% aveva un intervallo libero da malattia < 12 mesi.

I due outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1 e l'OS. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nella sua analisi *ad interim* pre-specificata (HR 0,65; IC 95% 0,49; 0,86; p-value 0,0012) e l'OS all'analisi finale nei pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto a quelli nel braccio placebo in associazione a chemioterapia. Nella Tabella 46 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 44 e 45 mostrano le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS in base ai risultati dell'analisi finale con un tempo di follow-up mediano di 20,2 mesi (range: da 0,3 a 53,1 mesi) nei pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 .

Tabella 46: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-355 in pazienti con CPS ≥ 10

Endpoint	Pembrolizumab con chemioterapia* n=220	Placebo con chemioterapia* n=103
PFS[†]		
Numero (%) di pazienti con evento	144 (65%)	81 (79%)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-value [§]	0,0018	
Mediana in mesi (IC 95%)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	155 (70%)	84 (82%)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-value [¶]	0,0093	
Mediana in mesi (IC 95%)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Tasso di risposta obiettiva[†]		
ORR % (IC 95%)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Risposta completa	17%	14%
Risposta parziale	35%	27%
Durata della risposta[†]		
Mediana in mesi (range)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% con durata ≥ 6 mesi [#]	82%	60%
% con durata ≥ 12 mesi [#]	56%	38%

* Chemioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina e carboplatino

[†] Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[‡] In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata stratificata per chemioterapia dello studio (taxano vs gemcitabina e carboplatino) e precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no)

[§] P-value nominale in base al log-rank test stratificato per chemioterapia dello studio (taxano vs. gemcitabina e carboplatino) e precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no). All'analisi *ad interim* pre-specificata della PFS (tempo di follow-up mediano di 19,2 mesi), è stata ottenuta una superiorità statisticamente significativa della PFS confrontando pembrolizumab/chemioterapia con placebo/chemioterapia p-value 0,0012

[¶] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per chemioterapia dello studio (taxano vs. gemcitabina e carboplatino) e precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no). I risultati di OS hanno soddisfatto il limite di efficacia pre-specificato di 0,0113 per la significatività statistica

[#] Dal metodo del prodotto limite (Kaplan-Meier) per i dati censurati

+ Indica che non vi è alcuna malattia progressiva al momento dell'ultima valutazione della malattia

Figura 44: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-355 in pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)

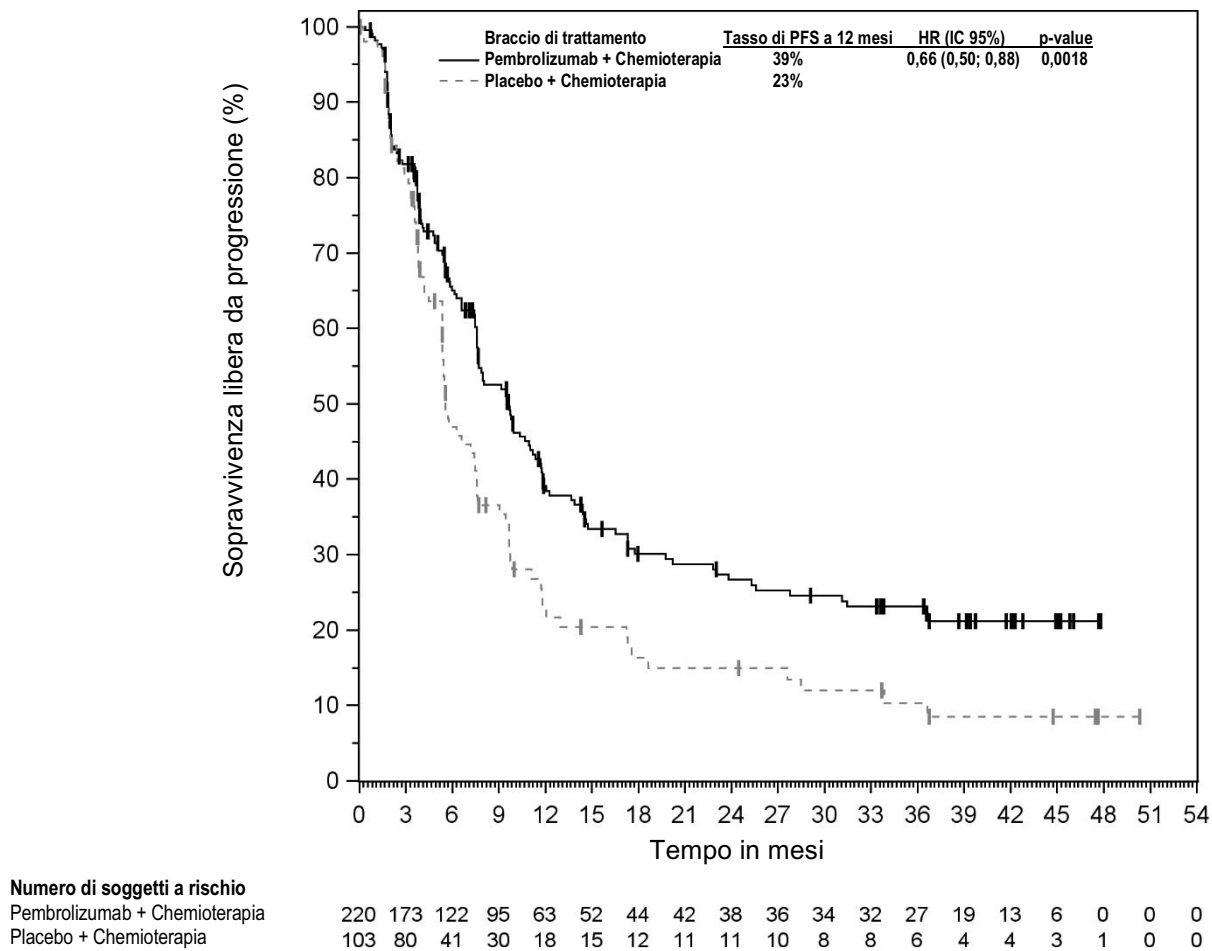
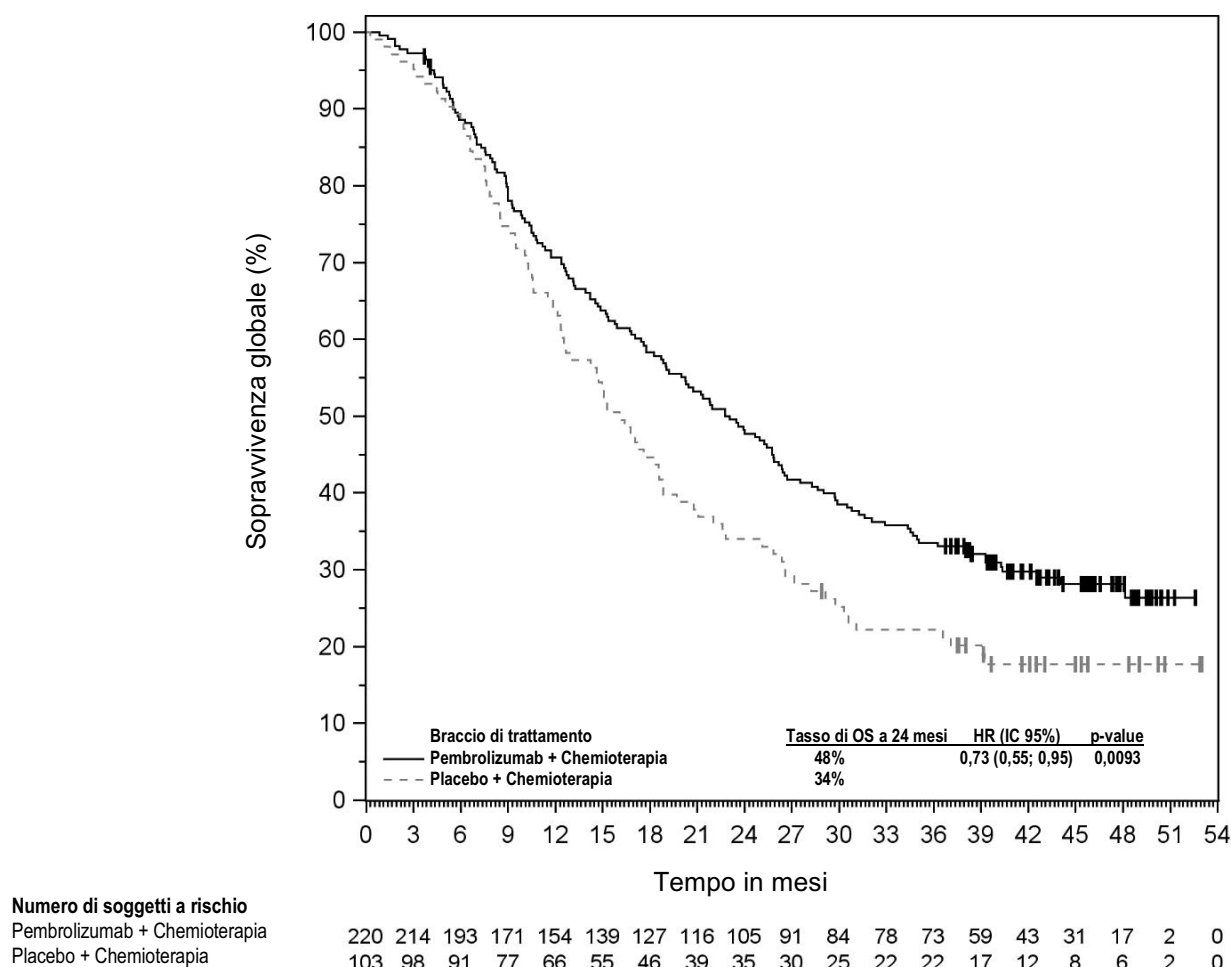


Figura 45: Curva di Kaplan Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-355 in pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)



Carcinoma dell'endometrio (EC)

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): studio controllato della terapia di associazione per il trattamento di pazienti con EC primario avanzato o ricorrente

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a paclitaxel e carboplatino è stata studiata nel KEYNOTE-868 (NRG-GY018), uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 810 pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente che comprendeva pazienti con tumori dMMR e pMMR. I pazienti non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica o avevano ricevuto una precedente chemioterapia nel *setting* adiuvante. I pazienti che avevano ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante erano eleggibili se il loro intervallo libero da chemioterapia era di almeno 12 mesi. I pazienti con sarcoma dell'endometrio, compreso il carcinosarcoma o i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di MMR, PS ECOG (0 o 1 vs. 2) e precedente chemioterapia adiuvante. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane, paclitaxel 175 mg/m² e carboplatino AUC 5 mg/mL/min per 6 cicli, seguito da pembrolizumab 400 mg ogni 6 settimane fino a un massimo di 14 cicli.
- Placebo ogni 3 settimane, paclitaxel 175 mg/m² e carboplatino AUC 5 mg/mL/min per 6 cicli, seguito da placebo ogni 6 settimane fino a un massimo di 14 cicli.

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa al Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento. Il trattamento è stato proseguito fino alla progressione della malattia, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 20 cicli (fino a un massimo di circa 24 mesi). Ai pazienti con malattia misurabile che avevano una malattia stabile definita secondo i criteri RECIST o una risposta parziale al completamento del ciclo 6 è stato consentito di continuare a ricevere paclitaxel e carboplatino con pembrolizumab o placebo fino a un massimo di 10 cicli, in base alla decisione dello sperimentatore. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane per i primi 9 mesi e a seguire ogni 12 settimane.

Tra gli 810 pazienti randomizzati, 222 (27%) avevano stato tumorale dMMR e 588 (73%) avevano stato tumorale pMMR.

Le caratteristiche della popolazione dMMR erano: età mediana di 66 anni (range: da 37 a 86); 55% di età pari o superiore a 65 anni; 79% di etnia bianca, 9% di etnia nera e 3% di etnia asiatica; 5% di etnia ispanica o latina; 64% con PS ECOG pari a 0, 33% con PS ECOG pari a 1 e 3% con PS ECOG pari a 2; il 61% aveva malattia ricorrente e il 39% aveva malattia primaria o persistente; il 5% aveva ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante e il 43% aveva ricevuto una precedente radioterapia. I sottotipi istologici erano carcinoma endometriode (24% di grado 1, 43% di grado 2 e 14% di grado 3), adenocarcinoma non altrimenti specificato (*Not Otherwise Specified*, NOS) (11%) e altro (l'8%, inclusi dedifferenziato/indifferenziato, sieroso ed epiteliale misto).

Le caratteristiche della popolazione pMMR erano: età mediana di 66 anni (range: da 29 a 94); 54% di età pari o superiore a 65 anni; 72% di etnia bianca, 16% di etnia nera e 5% di etnia asiatica; 6% di etnia ispanica o latina; 67% con PS ECOG pari a 0, 30% con PS ECOG pari a 1 e 3% con PS ECOG pari a 2; il 56% aveva malattia ricorrente e il 44% aveva malattia primaria o persistente; il 26% aveva ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante e il 41% aveva ricevuto una precedente radioterapia. I sottotipi istologici erano carcinoma endometriode (17% di grado 1, 19% di grado 2 e 16% di grado 3), sieroso (26%), adenocarcinoma non altrimenti specificato (*Not Otherwise Specified*, NOS) (10%), carcinoma a cellule chiare (7%) e altro (il 5%, inclusi epiteliale misto e dedifferenziato/indifferenziato).

L'outcome primario di efficacia era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1 nelle popolazioni dMMR e pMMR. Gli outcome secondari di efficacia comprendevano l'OS, l'ORR e la durata della risposta nelle popolazioni dMMR e pMMR. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto a placebo in associazione a chemioterapia in entrambe le popolazioni dMMR e pMMR. Il tempo di follow-up mediano era di 13,6 mesi (range: da 0,6 a 39,4 mesi) e di 8,7 mesi (range: da 0,1 a 37,2 mesi) rispettivamente nelle popolazioni dMMR e pMMR. L'endpoint di OS non è stato valutato formalmente nell'ambito del controllo di molteplicità. I risultati di OS non erano maturi. Nella Tabella 47 sono riassunti i risultati di efficacia per stato MMR. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS per stato MMR sono mostrate rispettivamente nelle Figure 46 e 47.

Tabella 47: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endpoint	Popolazione dMMR		Popolazione pMMR	
	Pembrolizumab con chemioterapia* n=110	Placebo con chemioterapia* n=112	Pembrolizumab con chemioterapia* n=294	Placebo con chemioterapia* n=294
PFS				
Numero (%) di pazienti con evento	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12.3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-value [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Numero (%) di pazienti con evento	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Tasso di risposta obiettiva				
Numero di partecipanti con malattia misurabile al basale	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (IC 95%)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Durata della risposta				
Mediana in mesi (range)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Chemioterapia (paclitaxel e carboplatino)

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato (rispetto al limite alfa di 0,00207 per dMMR e di 0,00116 per pMMR)

[¶] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale
NR = non raggiunto

Figura 46: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-868 (NRG-GY018) nella popolazione dMMR

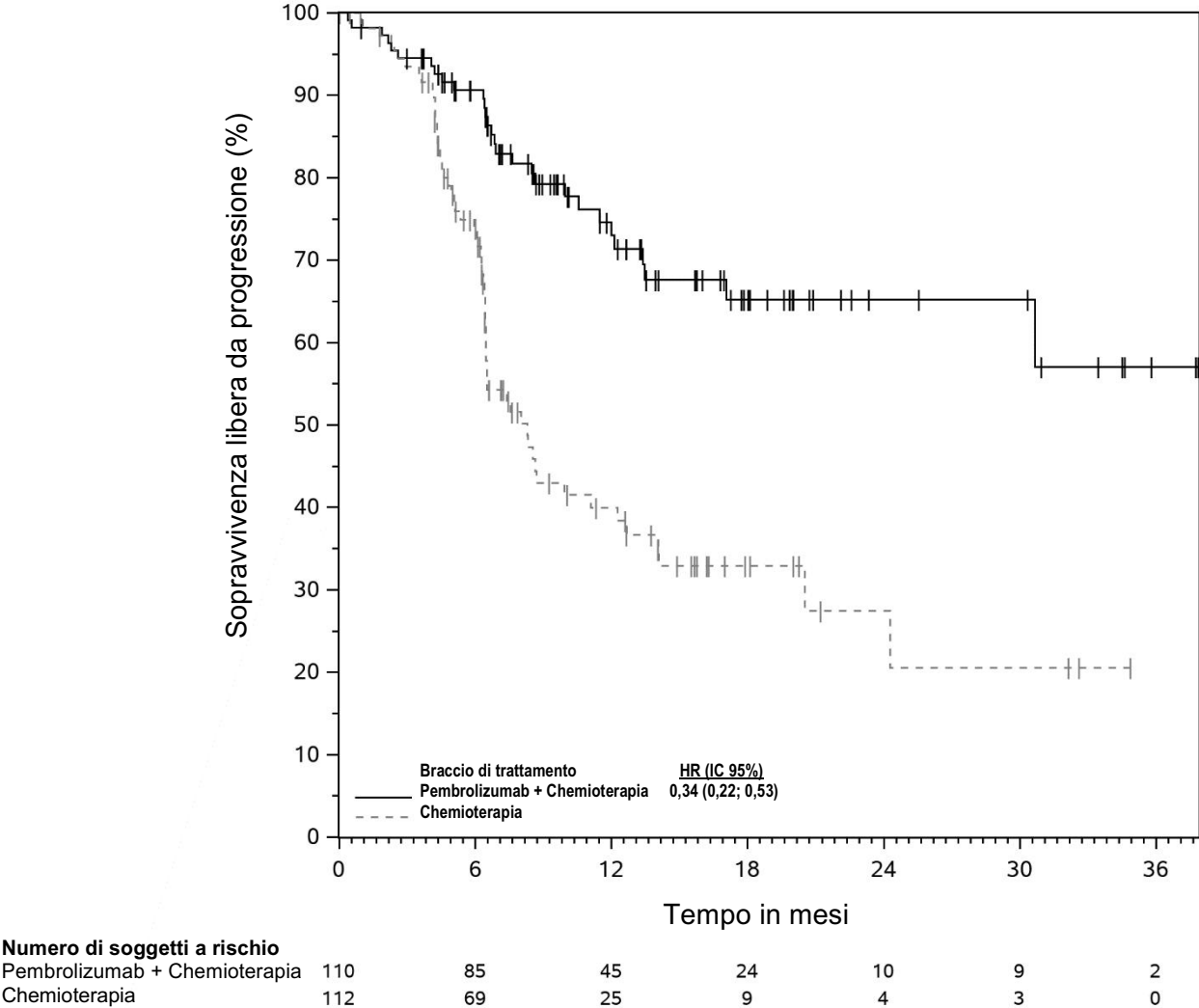
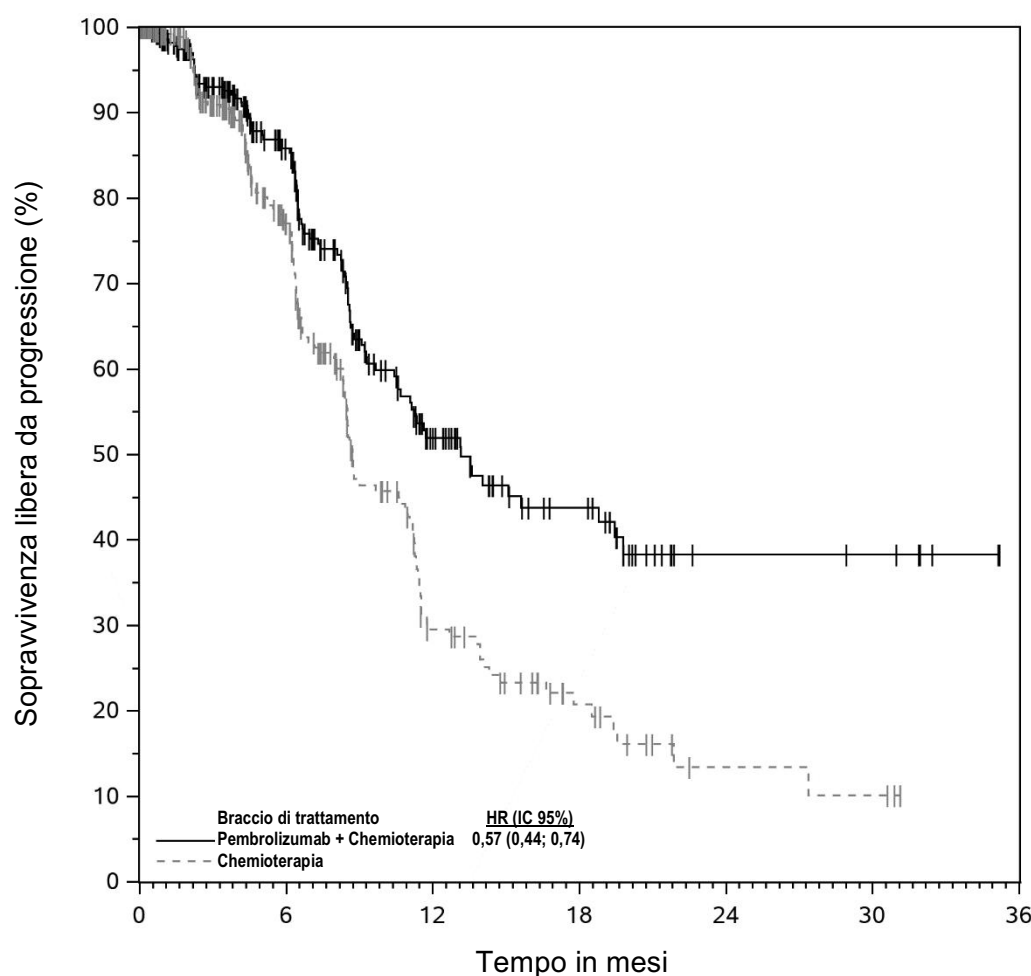


Figura 47: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-868 (NRG-GY018) nella popolazione pMMR



Numero di soggetti a rischio							
Pembrolizumab + Chemioterapia	294	162	57	29	7	6	0
Chemioterapia	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con EC avanzato precedentemente trattati con chemioterapia sistemica

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a lenvatinib è stata studiata nel KEYNOTE-775, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato condotto su pazienti con EC avanzato che sono stati precedentemente trattati con almeno un trattamento chemioterapico a base di platino in qualsiasi *setting*, compresi i *setting* neoadiuvante e adiuvante. I partecipanti potevano aver ricevuto in totale fino a 2 terapie contenenti platino, purché una fosse stata somministrata nell'ambito del *setting* di trattamento neoadiuvante o adiuvante. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con sarcoma dell'endometrio, carcinosarcoma, fistola preesistente di Grado ≥ 3 , pressione arteriosa non controllata ($> 150/90$ mmHg), compromissione o evento cardiovascolare significativi nei 12 mesi precedenti o i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di MMR (dMMR o pMMR [riparazione del *mismatch* funzionale, *mismatch repair proficient*]) utilizzando un esame IHC validato. Lo strato di pMMR è stato ulteriormente stratificato in base a Performance Status ECOG, regione geografica e anamnesi di irradiazione pelvica. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane in associazione a lenvatinib 20 mg per via orale una volta al giorno.
- a scelta dello sperimentatore, o doxorubicina 60 mg/m² ogni 3 settimane o paclitaxel 80 mg/m² ogni settimana, 3 settimane di trattamento/1 settimana di pausa.

Il trattamento con pembrolizumab e lenvatinib è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 come stabilito dal BICR, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o, per pembrolizumab, fino ad un massimo di 24 mesi. La somministrazione del trattamento dello studio è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se lo sperimentatore ha ritenuto che il paziente fosse in grado di trarne beneficio clinico e che il trattamento fosse tollerato. Un totale di 121/411 (29%) dei pazienti trattati con pembrolizumab e lenvatinib ha ricevuto la terapia in studio oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST. La durata mediana della terapia oltre la progressione è stata di 2,8 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 8 settimane.

Un totale di 827 pazienti è stato arruolato e randomizzato a ricevere pembrolizumab in associazione a lenvatinib (n=411) o, a scelta dello sperimentatore, doxorubicina (n=306) o paclitaxel (n=110). Le caratteristiche basali di questi pazienti erano: età mediana di 65 anni (range: da 30 a 86); 50% di età pari o superiore a 65 anni; 61% di etnia bianca, 21% di etnia asiatica e 4% di etnia nera; PS ECOG pari a 0 (59%) o 1 (41%) e 84% con stato tumorale pMMR e 16% con stato tumorale dMMR. I sottotipi istologici erano carcinoma endometrioidale (60%), carcinoma sieroso (26%), carcinoma a cellule chiare (6%), misto (5%) e altro (3%). Tutti gli 827 pazienti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per EC: il 69% aveva ricevuto una precedente terapia sistemica, il 28% ne aveva ricevuta due e il 3% aveva ricevuto tre o più precedenti terapie sistemiche. Il 37% dei pazienti aveva ricevuto solo una precedente terapia neoadiuvante o adiuvante.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutate dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia comprendevano l'ORR, valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. All'analisi *ad interim* pre-specificata, con un tempo di follow-up mediano di 11,4 mesi (range: da 0,3 a 26,9 mesi), lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS e della PFS. L'analisi finale pre-specificata di OS con circa 16 mesi di durata aggiuntiva del follow-up dall'analisi *ad interim* (tempo di follow-up mediano complessivo di 14,7 mesi [range: da 0,3 a 43,0 mesi]) è stata eseguita senza aggiustamento per la molteplicità. I risultati di efficacia per sottogruppi MMR erano coerenti con i risultati complessivi dello studio. Nella Tabella 48 sono riassunti i risultati della PFS, dell'ORR e della durata della risposta all'analisi *ad interim* e i risultati di OS all'analisi finale. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS all'analisi finale e la PFS all'analisi *ad interim* sono mostrate rispettivamente nelle Figure 48 e 49.

Tabella 48: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-775

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane Lenvatinib n=411	Chemioterapia* n=416
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	276 (67%)	329 (79%)
Mediana in mesi (IC 95%)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-value [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Numero (%) di pazienti con evento	281 (68%)	286 (69%)
Mediana in mesi (IC 95%)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva[§]		
ORR [§] % (IC 95%)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Risposta completa	7%	3%
Risposta parziale	25%	12%
p-value [¶]	< 0,0001	
Durata della risposta[§]		
Mediana in mesi [#] (range)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicina o Paclitaxel

† In base al modello di regressione di Cox stratificato

‡ P-value nominale unilaterale dell'analisi finale in base al log-rank test stratificato. All'analisi *ad interim* pre-specificata di OS, con un tempo di follow-up mediano di 11,4 mesi (range: da 0,3 a 26,9 mesi), è stata ottenuta una superiorità statisticamente significativa di OS confrontando l'associazione di pembrolizumab e lenvatinib con la chemioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,51, 0,75] p-value < 0,0001)

§ All'analisi *ad interim* pre-specificata

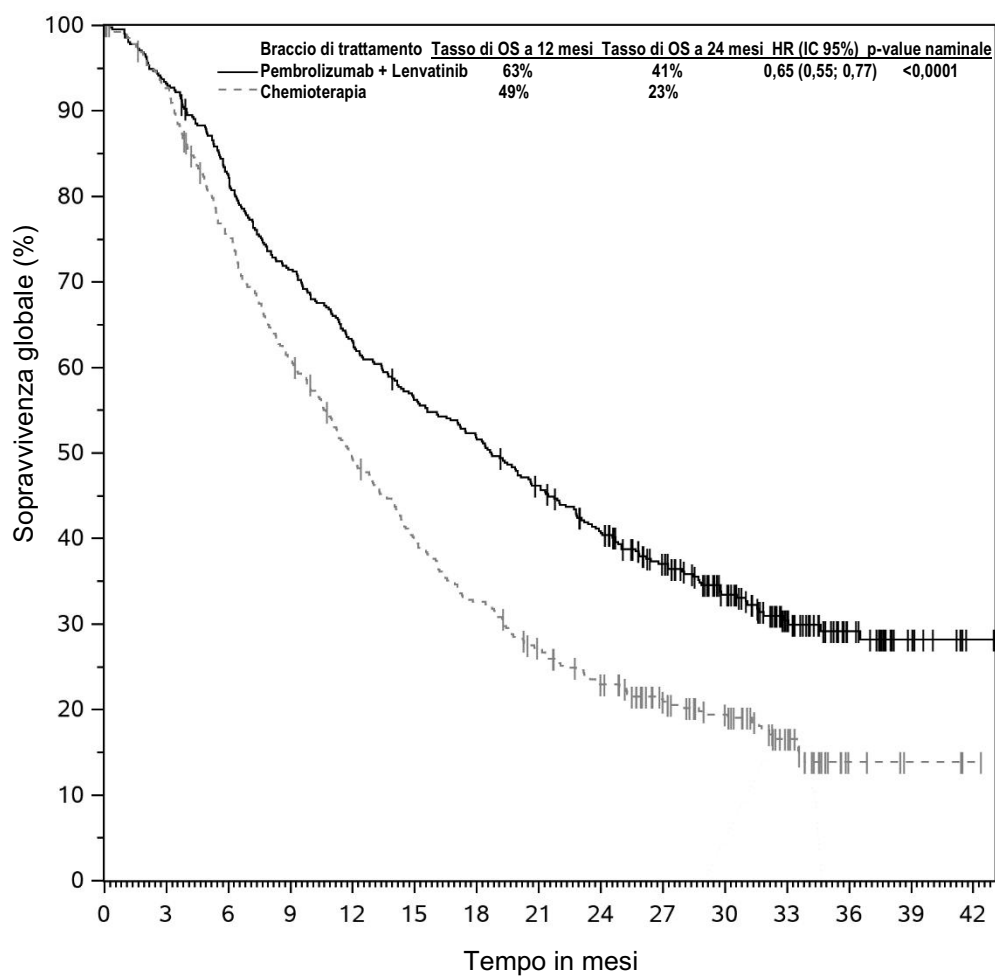
¶ P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato

§ Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per stato di MMR, Performance Status ECOG, regione geografica e anamnesi di irradiazione pelvica

In base alle stime di Kaplan-Meier

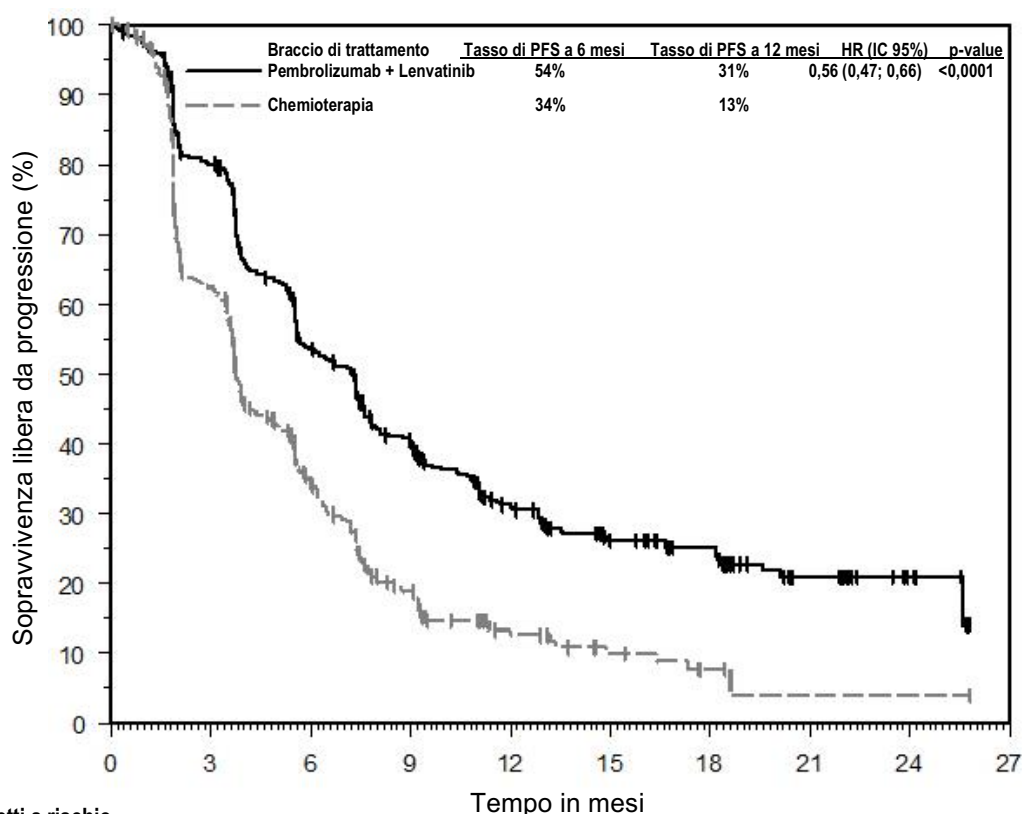
Figura 48: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-775 (popolazione intent-to-treat)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Chemioterapia	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Figura 49: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-775 (popolazione intent-to-treat)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Chemioterapia:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Carcinoma della cervice

KEYNOTE-A18: studio controllato della terapia di associazione a CRT in pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a cisplatino e radioterapia a fasci esterni (*external beam radiation therapy*, EBRT) seguita da brachiterapia (BT) è stata studiata nel KEYNOTE-A18, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 1 060 pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato che non avevano precedentemente ricevuto alcun intervento chirurgico, radioterapia o terapia sistemica definitivi per il carcinoma della cervice. Sono stati arruolati 601 pazienti con Stadio III - IVA secondo FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) 2014 (coinvolgimento tumorale della parte inferiore della vagina con o senza estensione alla parete pelvica o idronefrosi/rene non funzionante o diffusione agli organi pelvici adiacenti) con linfonodi positivi o negativi e 459 pazienti con Stadio IB2 - IIB secondo FIGO 2014 (lesioni tumorali > 4 cm o lesioni clinicamente visibili che si sono diffuse oltre l'utero, ma non estese alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina) con linfonodi positivi. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di EBRT pianificato (radioterapia ad intensità modulata [*Intensity-modulated radiation therapy*, IMRT] o terapia ad arco modulato volumetrico [*volumetric modulated arc therapy*, VMAT] vs. non-IMRT e non-VMAT), allo stadio del carcinoma della cervice allo screening (Stadio IB2 - IIB vs. Stadio III - IVA secondo FIGO 2014) e alla dose totale di radioterapia pianificata ([dose EBRT + BT] < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy secondo la dose equivalente [EQD2]). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei due bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane (5 cicli) in concomitanza con cisplatino 40 mg/m² per via endovenosa ogni settimana (5 cicli, una sesta infusione

facoltativa poteva essere somministrata secondo la pratica locale) e radioterapia (EBRT seguita da BT), seguito da pembrolizumab 400 mg per via endovenosa ogni 6 settimane (15 cicli).

- Placebo per via endovenosa ogni 3 settimane (5 cicli) in concomitanza con cisplatino 40 mg/m² per via endovenosa ogni settimana (5 cicli, una sesta infusione facoltativa poteva essere somministrata secondo la pratica locale) e radioterapia (EBRT seguita da BT), seguito da placebo per via endovenosa ogni 6 settimane (15 cicli).

Il trattamento è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 12 settimane per i primi due anni, ogni 24 settimane per il terzo anno e a seguire annualmente.

Tra i 601 pazienti con malattia allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 arruolati nello studio KEYNOTE-A18, le caratteristiche basali erano: età mediana di 51 anni (range: da 22 a 87); 16% di età pari o superiore a 65 anni; 36% di etnia bianca, 1% di etnia nera, 34% di etnia asiatica, 38% di etnia ispanica o latina; 68% con performance status ECOG pari a 0 e 32% con performance status ECOG pari a 1; 93% con CPS ≥ 1 ; il 71% aveva linfonodi pelvici e/o para-aortici positivi, il 29% non aveva linfonodi pelvici né para-aortici positivi, l'86% EBRT IMRT o VMAT, il 90% ≥ 70 Gy (EQD2). L'84% aveva un carcinoma a cellule squamose e il 16% aveva un'istologia non squamosa.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS (valutata dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1 o conferma istopatologica) e l'OS. Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della PFS [0,70 (IC 95% 0,55, 0,89; p-value 0,0020)] alla prima analisi *ad interim* pre-specificata e di OS [0,67 (IC 95% 0,50, 0,90; p-value 0,0040)] alla seconda analisi *ad interim* pre-specificata nella popolazione totale per i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab con CRT rispetto a placebo con CRT. Nella Tabella 49 sono riassunti i principali risultati di efficacia provenienti dalla seconda analisi *ad interim* pre-specificata nei pazienti con malattia allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 con un tempo mediano di follow-up di 26,6 mesi (range: da 0,9 a 41,7 mesi). Le curve di Kaplan-Meier nei pazienti con malattia allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 per l'OS e la PFS sulla base di questa analisi sono mostrate rispettivamente nelle Figure 50 e 51.

Tabella 49: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-A18 per i pazienti con carcinoma della cervice allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane e 400 mg ogni 6 settimane con CRT n=296	Placebo con CRT n=305
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	43 (15%)	73 (24%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS valutata dallo sperimentatore		
Numero (%) di pazienti con evento	79 (27%)	125 (41%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,43; 0,76)	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato
 CRT = Chemioradioterapia
 NR = non raggiunto

Figura 50: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-A18 per i pazienti con carcinoma della cervice allo Stadio III - IVA secondo FIGO 2014

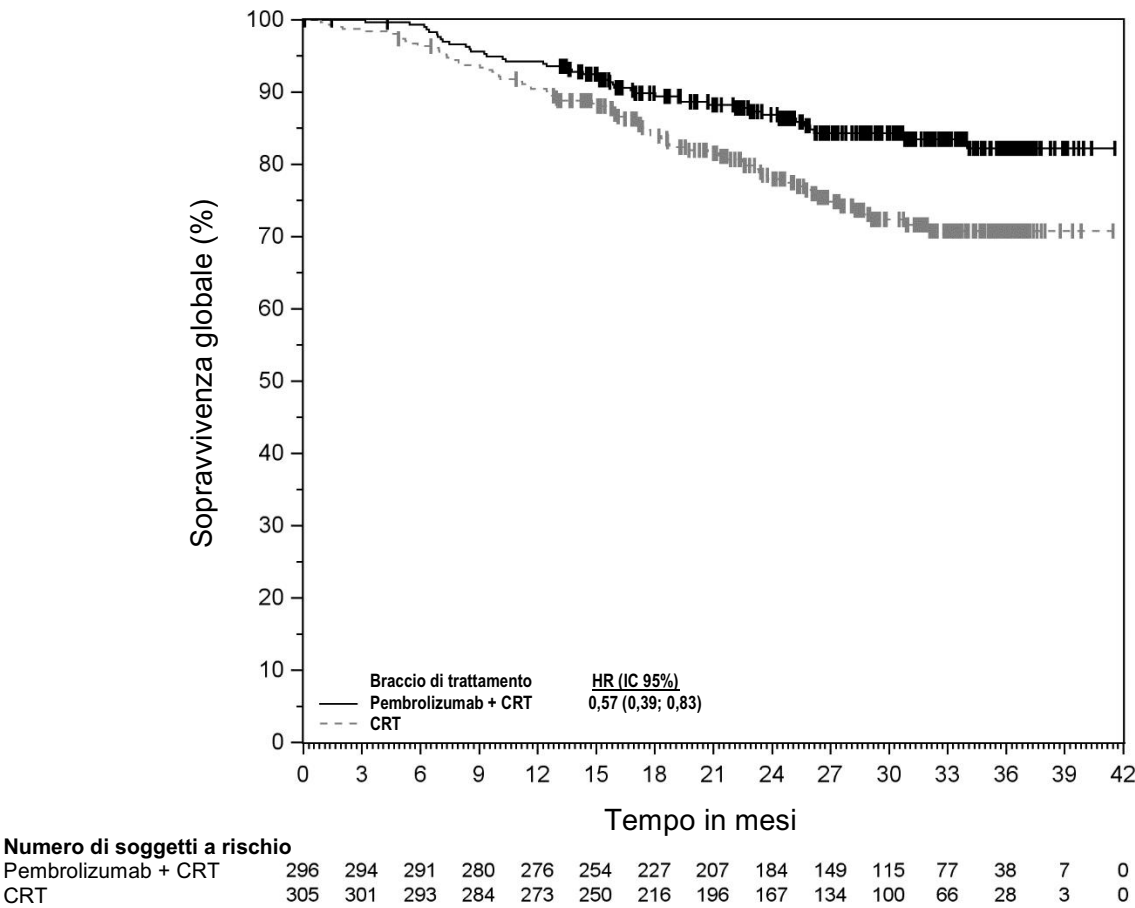
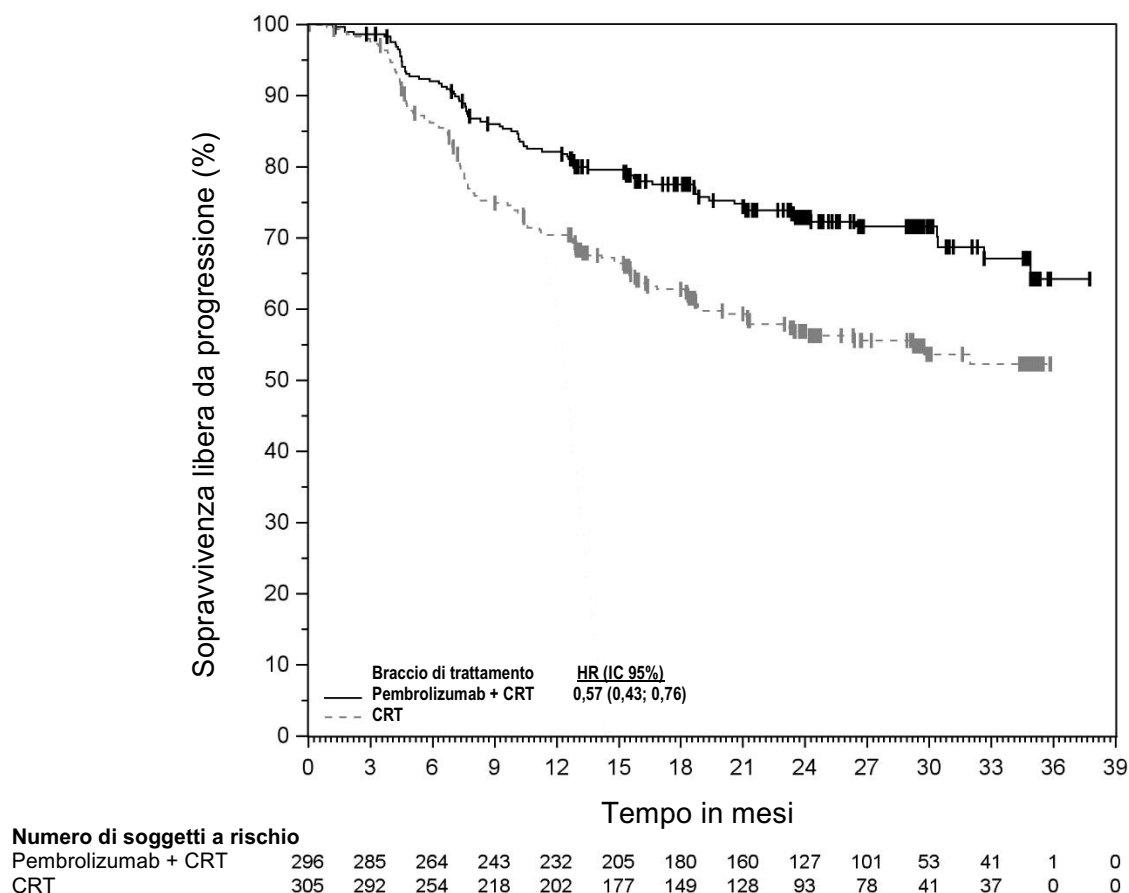


Figura 51: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-A18 per i pazienti con carcinoma della cervice allo Stadio III - IVA secondo FIGO 2014



KEYNOTE-826: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino, con o senza bevacizumab, è stata studiata nel KEYNOTE-826, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 617 pazienti con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico di prima linea che non erano stati precedentemente trattati con chemioterapia tranne quando utilizzata contemporaneamente come agente radiosensibilizzante. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato metastatico alla diagnosi iniziale, alla decisione dello sperimentatore di usare bevacizumab e allo stato di PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS da 1 a < 10 vs. CPS ≥ 10). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei due gruppi di trattamento:

- Trattamento Gruppo 1: Pembrolizumab 200 mg più chemioterapia con o senza bevacizumab
- Trattamento Gruppo 2: Placebo più chemioterapia con o senza bevacizumab

Lo sperimentatore ha selezionato uno dei seguenti quattro regimi di trattamento prima della randomizzazione:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatino 50 mg/m²

2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatino 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 mg/mL/min + bevacizumab 15 mg/kg

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa. Tutti i trattamenti dello studio sono stati somministrati il Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento ogni 3 settimane. Il cisplatino poteva essere somministrato il Giorno 2 di ogni ciclo di trattamento ogni 3 settimane. L'opzione di utilizzare bevacizumab era a scelta dello sperimentatore prima della randomizzazione. Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alla Settimana 9 e poi ogni 9 settimane per il primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Dei 617 pazienti arruolati, 548 pazienti (89%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Tra questi 548 pazienti arruolati con un tumore che esprimeva PD-L1, 273 pazienti sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab e 275 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab. Le caratteristiche basali di questi 548 pazienti erano: età mediana di 51 anni (range: da 22 a 82), 16% di età pari o superiore a 65 anni; 59% di etnia bianca, 18% di etnia asiatica e 1% di etnia nera; 37% di etnia ispanica o latina; 56% e 43% con un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente; il 63% ha ricevuto bevacizumab come trattamento dello studio; il 21% con adenocarcinoma e il 5% con istologia adenosquamosa; per quanto riguarda i pazienti con malattia persistente o ricorrente con o senza metastasi a distanza, il 39% aveva ricevuto in precedenza solo chemioradioterapia e il 17% aveva ricevuto una precedente chemioradioterapia più intervento chirurgico.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutate dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta valutati dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1. Ad un'analisi *ad interim* pre-specificata, lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi di OS (HR 0,64; IC 95% 0,50, 0,81; p-value = 0,0001) e della PFS (HR 0,62; IC 95% 0,50, 0,77; p-value < 0,0001) nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab rispetto a placebo in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab. Lo studio ha inoltre dimostrato miglioramenti statisticamente significativi di OS e della PFS nella popolazione totale. Nella Tabella 50 sono riassunti i principali risultati di efficacia nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 all'analisi finale dello studio KEYNOTE-826 con una durata mediana di follow-up di 21,3 mesi. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale sono mostrate nelle Figure 52 e 53.

Tabella 50: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-826 nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane più chemioterapia* con o senza bevacizumab n=273	Placebo più chemioterapia* con o senza bevacizumab n=275
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	153 (56%)	201 (73%)
Mediana in mesi (IC 95%)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-value [‡]	< 0,0001	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	171 (63%)	220 (80%)
Mediana in mesi (IC 95%)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [¶] % (IC 95%)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Risposta completa	26%	15%
Risposta parziale	43%	36%
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% con durata ≥ 12 mesi [#]	56	45
% con durata ≥ 24 mesi [#]	48	30

* Chemioterapia (paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino)

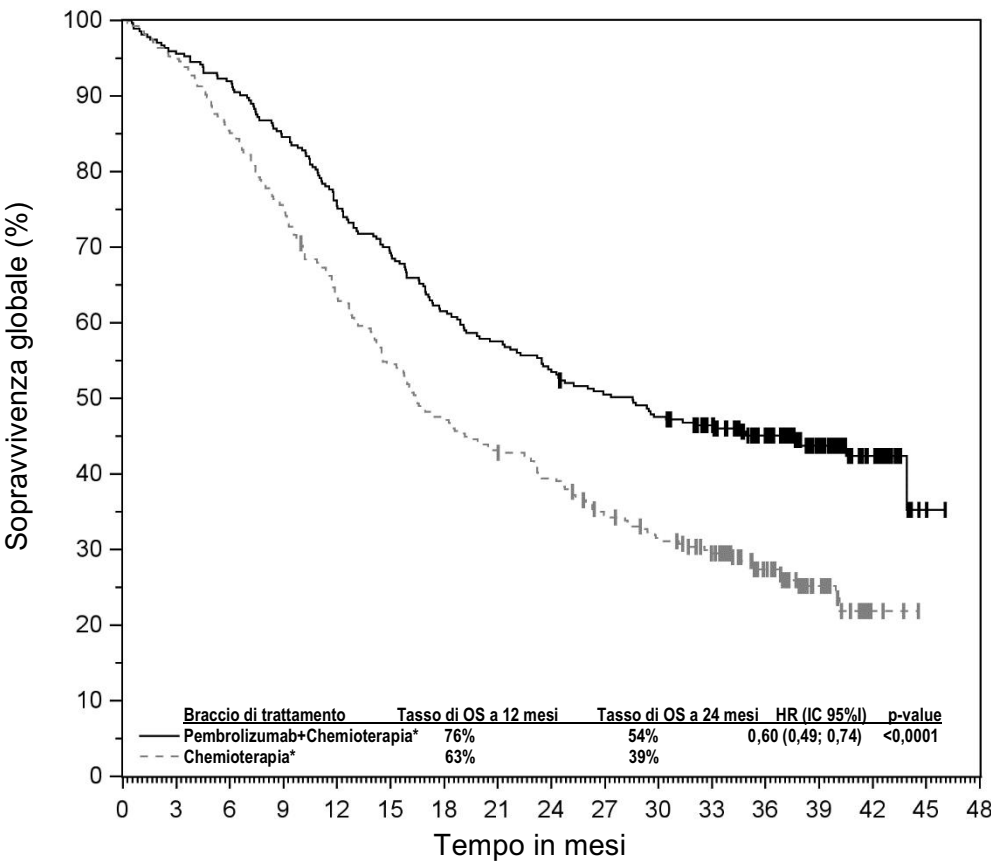
[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value nominale in base al log-rank test stratificato

[¶] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

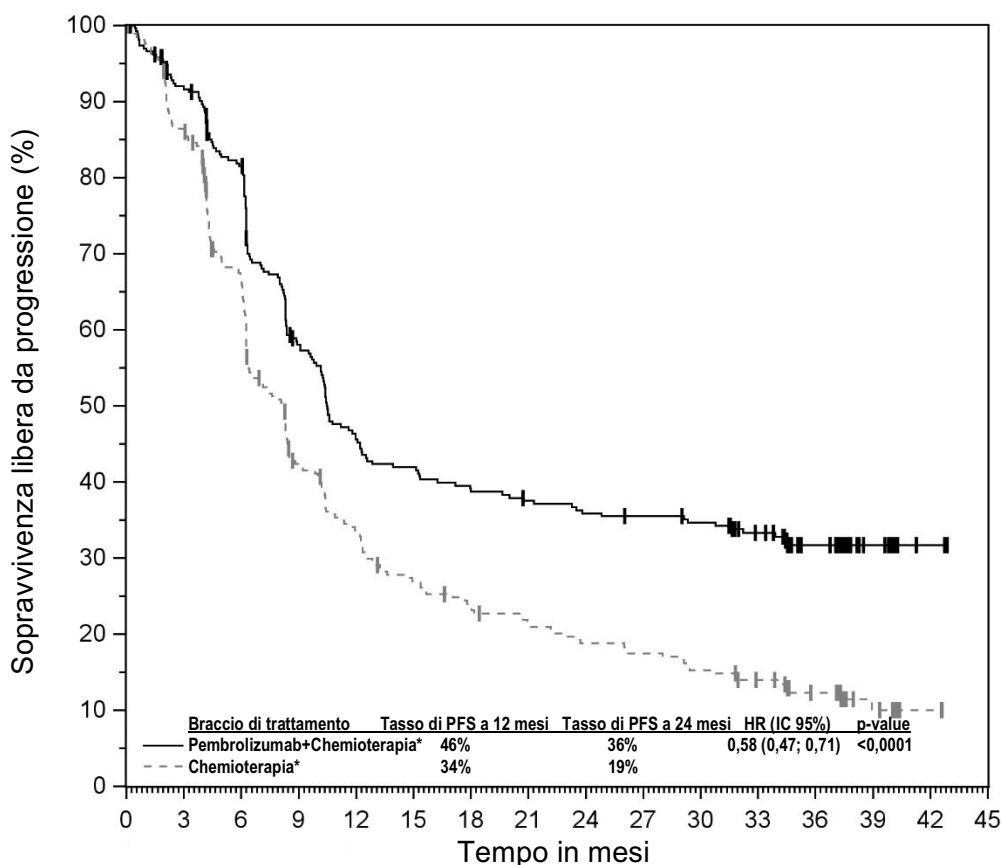
Figura 52: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-826



Numero di soggetti a rischio														
Pembrolizumab+Chemioterapia*	273	261	251	231	206	189	168	157	146	136	128	116	90	52
Chemioterapia*	275	261	235	207	173	149	129	117	107	91	81	68	45	24

* Chemioterapia (paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino) con o senza bevacizumab

Figura 53: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-826



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab+Chemioterapia*	273	238	208	144	113	104	97	92	88	86	83	70	46	25	6	0
Chemioterapia*	275	229	170	103	81	64	55	49	43	40	35	28	18	7	2	0

* Chemioterapia (paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino) con o senza bevacizumab

Adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ)

KEYNOTE-811: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a trastuzumab più chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino è stata studiata nel KEYNOTE-811, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 698 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della GEJ HER2 positivo avanzato, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia metastatica. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), trattamento chemioterapico (5-FU più cisplatino [FP] o capecitabina più oxaliplatino [CAPOX]) e regione geografica (Europa/Israele/Nord America/Australia, Asia o Resto del mondo). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio, ad eccezione della capecitabina orale, sono stati somministrati come infusione endovenosa per ogni ciclo di trattamento di 3 settimane:

- pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg alla prima infusione e 6 mg/kg nei cicli successivi, seguiti da chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² per un massimo di 6 cicli e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure

oxaliplatino 130 mg/m² fino a 6-8 cicli e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX). Pembrolizumab è stato somministrato prima di trastuzumab e della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.

- placebo, trastuzumab 8 mg/kg alla prima infusione e 6 mg/kg nei cicli successivi, seguiti da chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² per un massimo di 6 cicli e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m² fino a 6-8 cicli e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX). Placebo è stato somministrato prima di trastuzumab e della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.

Il trattamento con pembrolizumab, trastuzumab e chemioterapia o placebo, trastuzumab e chemioterapia è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 come stabilito dal BICR, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane.

Dei 698 pazienti randomizzati nello studio KEYNOTE-811, 594 (85%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali di questi 594 pazienti con espressione tumorale di PD-L1 CPS ≥ 1 comprendevano: età mediana di 63 anni (range: da 19 a 85), 43% di età pari o superiore a 65 anni; 80% di sesso maschile; 63% di etnia bianca, 33% di etnia asiatica e 0,7% di etnia nera; 42% con un PS ECOG pari a 0 e il 58% con un PS ECOG pari a 1. Il 98% dei pazienti aveva malattia metastatica (Stadio IV) e il 2% aveva malattia localmente avanzata non resecabile. Il 95% (n=562) aveva tumori non MSI-H, l'1% (n=8) aveva tumori MSI-H e nel 4% (n=24) lo stato non era noto. L'85% dei pazienti aveva ricevuto CAPOX.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1 e l'OS. Gli outcome secondari di efficacia comprendevano l'ORR e la durata della risposta valutate dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Alla seconda analisi *ad interim* nella popolazione totale, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS (HR 0,72; IC 95% 0,60, 0,87; p-value 0,0002) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a trastuzumab e chemioterapia rispetto a placebo in associazione a trastuzumab e chemioterapia. In questa analisi *ad interim* non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa rispetto all'OS. Il tempo mediano di follow-up è stato di 15,4 mesi (range: da 0,3 a 41,6 mesi). Alla prima analisi *ad interim* condotta sui primi 264 pazienti randomizzati nella popolazione totale (133 pazienti nel braccio pembrolizumab e 131 nel braccio placebo), è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo dell'ORR (74,4% vs. 51,9%, che rappresenta una differenza dell'ORR di 22,7%, [IC 95%: 11,2, 33,7]; p-value 0,00006).

Nella Tabella 51 sono riassunti i principali risultati di efficacia alla seconda analisi *ad interim* per il sottogruppo pre-specificato di pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS sono mostrate nelle Figure 54 e 55.

Tabella 51: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-811 nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab Trastuzumab e chemioterapia n=298	Placebo Trastuzumab e chemioterapia n=296
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	199 (67%)	215 (73%)
Mediana in mesi (IC 95%)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-value†	0,0001	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	167 (56%)	183 (62%)
Mediana in mesi (IC 95%)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-value†	0,0143	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR‡% (IC 95%)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Risposta completa	14%	10%
Risposta parziale	59%	49%
p-value#	0,00008	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% con durata ≥ 6 mesi¶	75%	67%
% con durata ≥ 12 mesi¶	49%	41%

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato

† P-value nominale in base al log-rank test non stratificato; nessun test formale è stato eseguito nei pazienti con espressione di PD-L1(CPS ≥ 1)

‡ Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

P-value nominale in base al metodo di Miettinen e Nurminen non stratificato; nessun test formale è stato eseguito nei pazienti con espressione di PD-L1(CPS ≥ 1)

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 54: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-811

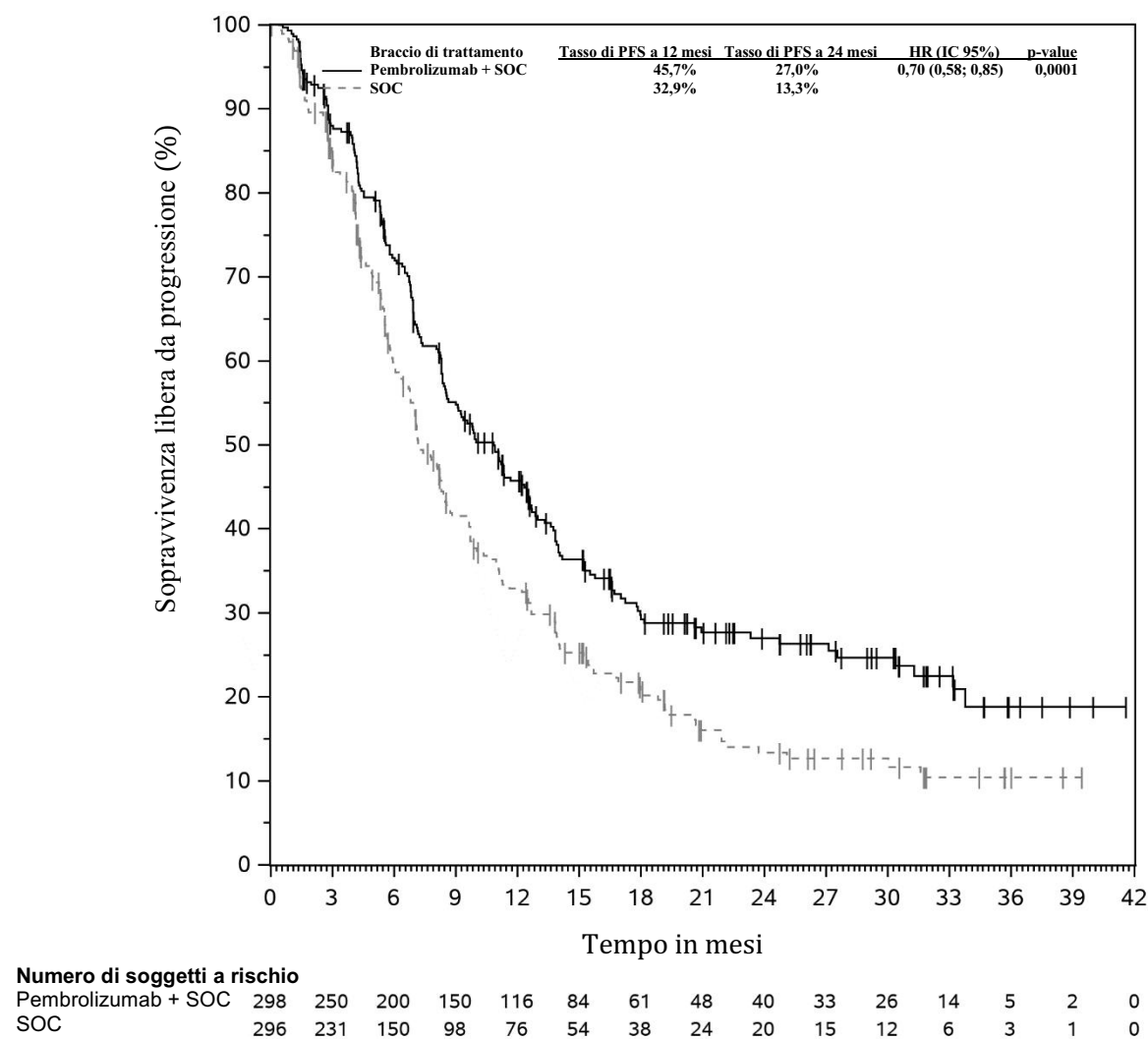
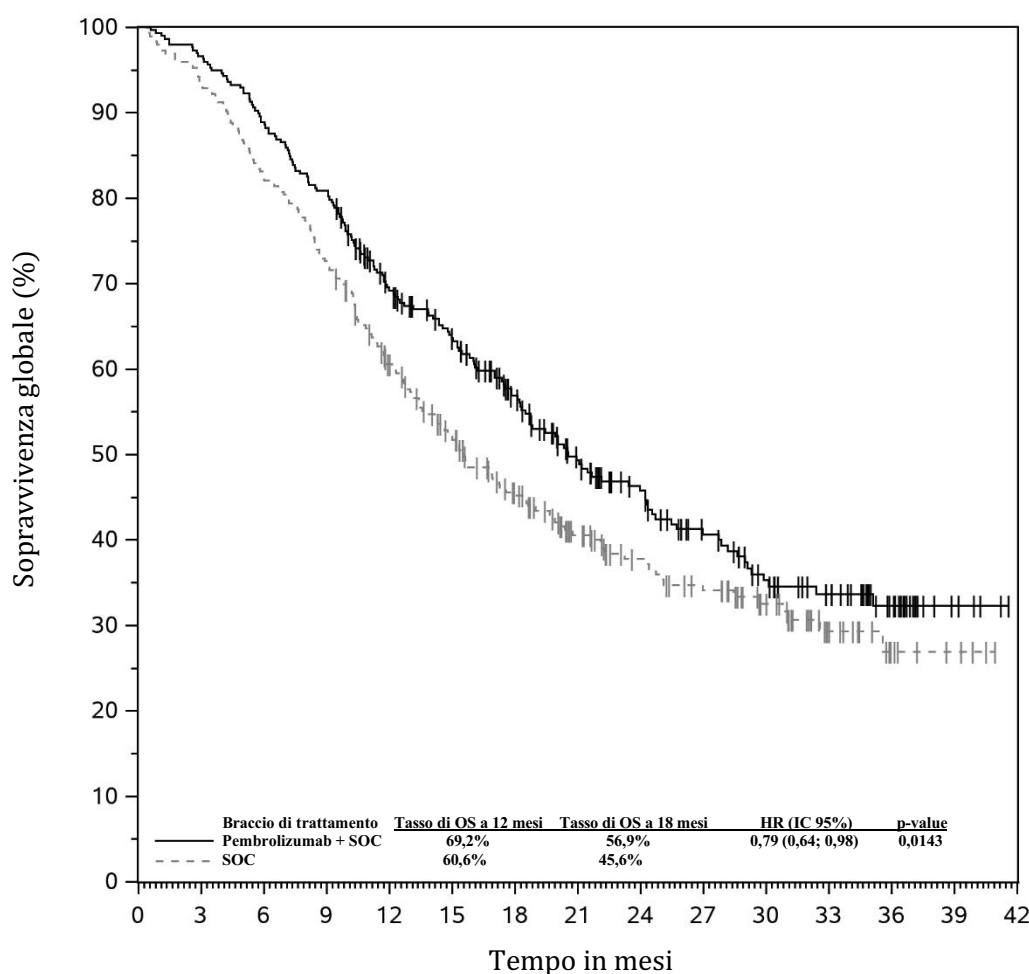


Figura 55: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-811



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino è stata studiata nel KEYNOTE-859, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 1 579 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della GEJ HER2 negativo avanzato, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia metastatica. Era consentita una precedente terapia neoadiuvante e/o adiuvante se completata almeno 6 mesi prima della randomizzazione. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con inibitori del checkpoint immunitario non erano eleggibili.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), trattamento chemioterapico (5-FU più cisplatino [FP] o capecitabina più oxaliplatino [CAPOX]) e regione geografica (Europa/Israele/Nord America/Australia, Asia o Resto del mondo).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio, ad eccezione della capecitabina orale, sono stati somministrati come infusione endovenosa per ogni ciclo di trattamento di 3 settimane:

- pembrolizumab 200 mg, chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m² e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX) fino a un massimo di 35 cicli. La durata del trattamento con cisplatino o oxaliplatino può essere limitata a 6 cicli secondo le linee guida nazionali. Pembrolizumab è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.
- placebo, chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m² e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX) fino a un massimo di 35 cicli. La durata del trattamento con cisplatino o oxaliplatino può essere limitata a 6 cicli secondo le linee guida nazionali. Placebo è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.

Il trattamento con pembrolizumab e chemioterapia o placebo e chemioterapia è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 come stabilito dal BICR, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane.

Dei 1 579 pazienti dello studio KEYNOTE-859, 1 235 (78%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 1 235 pazienti con espressione tumorale di PD-L1 CPS ≥ 1 comprendevano: età mediana di 62 anni (range: da 24 a 86), 40% di età pari o superiore a 65 anni; 70,4% di sesso maschile; 55,5% di etnia bianca, 33,1% di etnia asiatica; il 36,5% con un PS ECOG pari a 0 e il 63,5% con un PS ECOG pari a 1. Il 96% dei pazienti aveva malattia metastatica (Stadio IV) e il 4% aveva malattia localmente avanzata non resecabile. Il 5% (n=66) aveva tumori MSI-H. L'86% dei pazienti aveva ricevuto CAPOX.

L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli ulteriori outcome secondari di efficacia comprendevano la PFS, l'ORR e la durata della risposta (DOR) valutate dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS (HR 0,78; IC 95% 0,70, 0,87; p-value < 0,0001), della PFS (HR 0,76; IC 95% 0,67, 0,85; p-Value < 0,0001) e dell'ORR (51% [IC 95% 47,7, 54,8] vs 42% [IC 95% 38,5, 45,5]; p-value 0,00009) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto a placebo in associazione a chemioterapia nella popolazione totale. Il tempo mediano di follow-up è stato di 12 mesi (range: da 0,1 a 45,9 mesi). Nella Tabella 52 sono riassunti i principali risultati di efficacia per il sottogruppo pre-specificato di pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 e le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sono mostrate nelle Figure 56 e 57.

Tabella 52: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-859 nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS \geq 1)

Endpoint	Pembrolizumab Chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino n=618	Placebo Chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino n=617
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	464 (75%)	526 (85%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-value [‡]	< 0,0001	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	443 (72%)	483 (78%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] (IC 95%)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Risposta completa	10%	6%
Risposta parziale	42%	37%
p-value [¶]	0,00041	
Durata della risposta		
Mediana in mesi* (range)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% con durata \geq 12 mesi*	41%	26%

* In base alle stime di Kaplan-Meier

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value unilaterale in base al log rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] P-value unilaterale in base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato

Figura 56: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-859

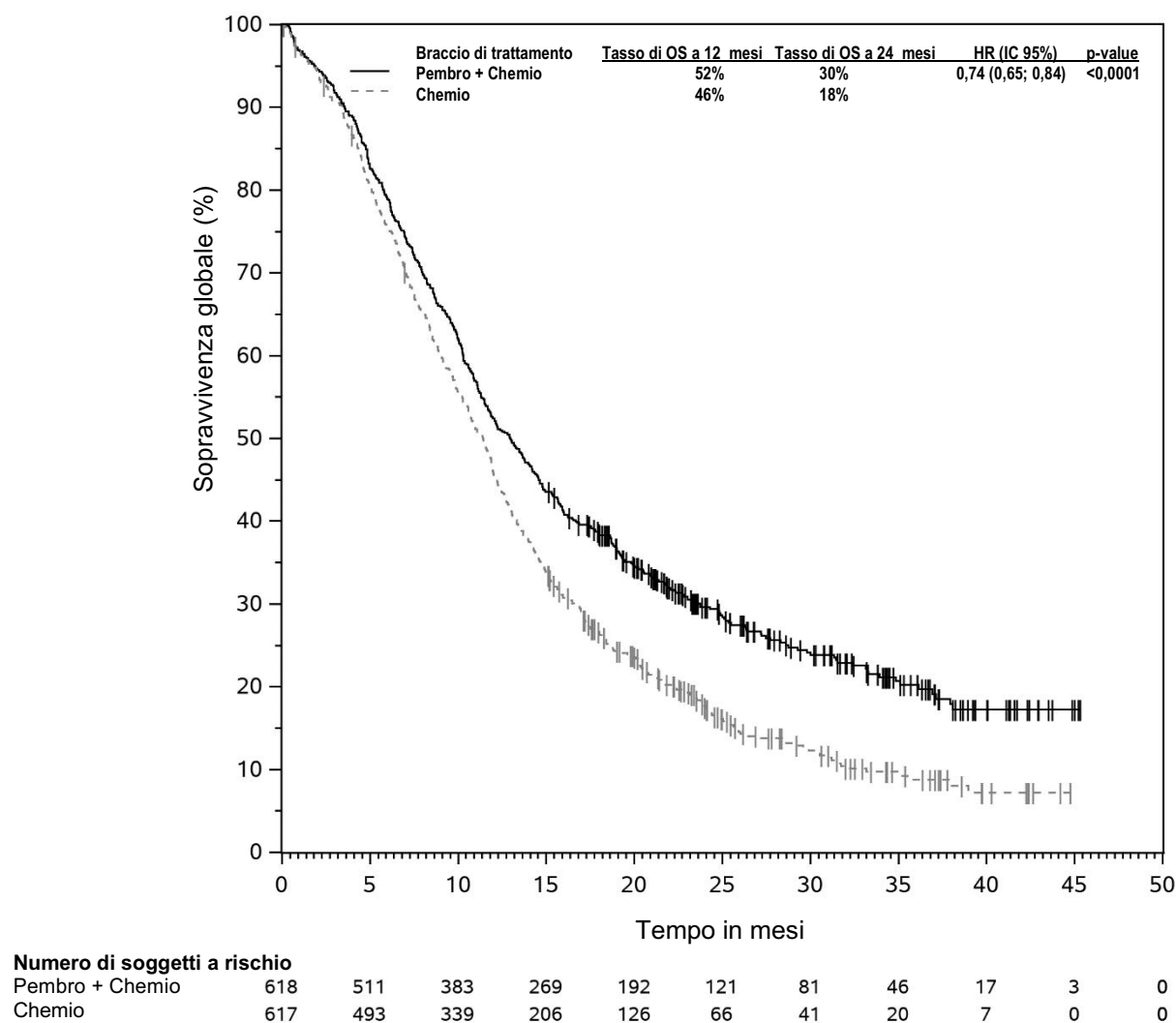
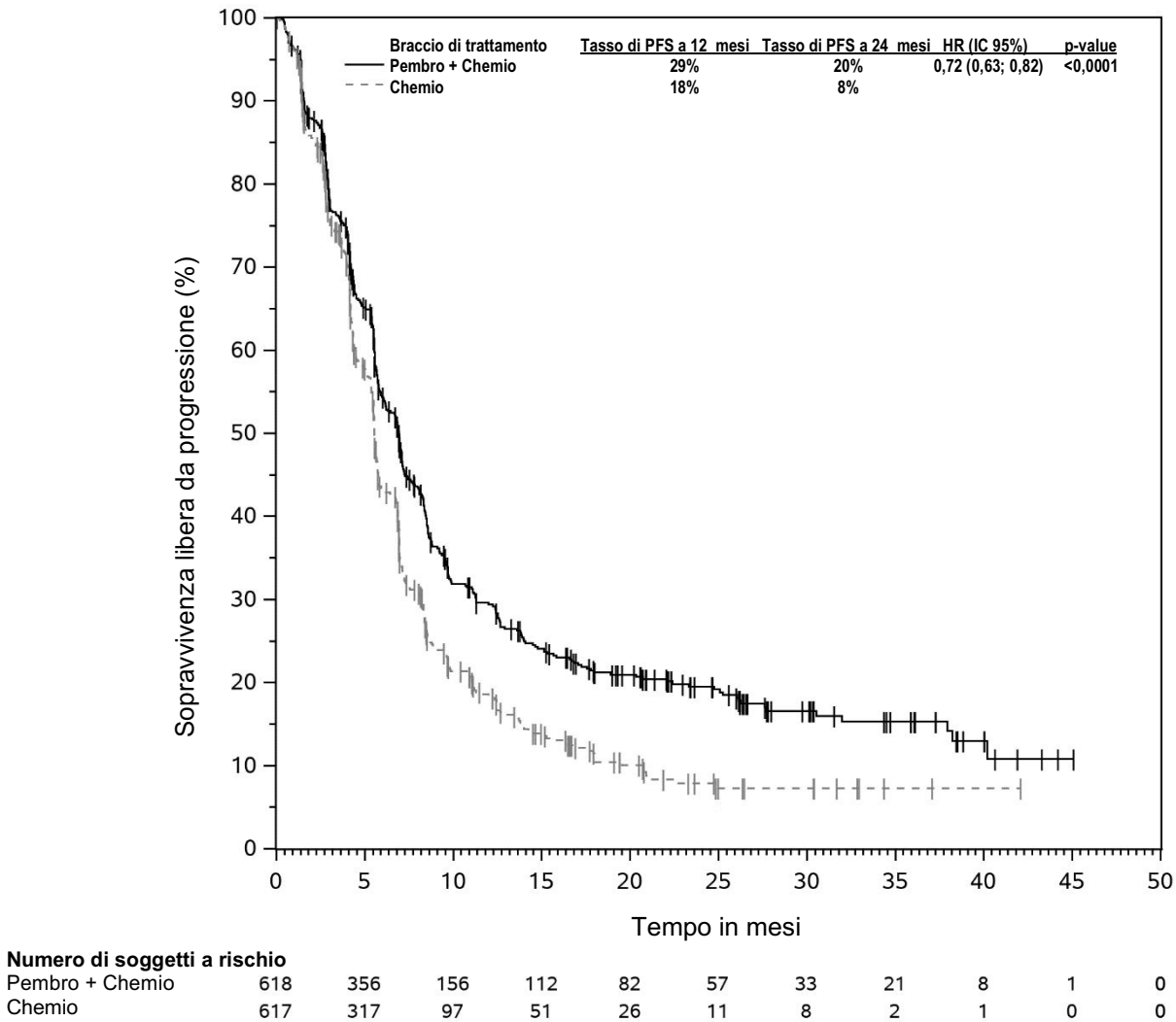


Figura 57: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-859



Nello studio KEYNOTE-859 è stata effettuata un’analisi nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS da ≥ 1 a < 10 o CPS ≥ 10 in entrambi i bracci di trattamento (vedere Tabella 53).

Tabella 53: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-859

Endpoint	Terapia di associazione con pembrolizumab n=337	Chemioterapia n=345	Terapia di associazione con pembrolizumab n=279	Chemioterapia n=272
	CPS da ≥ 1 a < 10		CPS ≥ 10	
HR di OS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
HR della PFS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (IC 95%)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto a chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato

† Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto a chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

§ Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Carcinoma delle vie biliari

KEYNOTE-966: Studio controllato della terapia di associazione in pazienti con BTC localmente avanzato non resecabile o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a gemcitabina e cisplatino è stata studiata nel KEYNOTE-966, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 1 069 pazienti con BTC localmente avanzato non resecabile o metastatico, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica nel *setting* avanzato di malattia. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. I pazienti dovevano avere livelli accettabili di bilirubina sierica ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ o bilirubina diretta $\leq \text{ULN}$ per i partecipanti con livelli di bilirubina totale $> 1,5 \times \text{ULN}$) e qualsiasi ostruzione biliare clinicamente significativa doveva essere risolta prima della randomizzazione. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base alla regione geografica (Asia vs. non Asia), localmente avanzato rispetto a metastatico e sito di origine (colecisti, colangiocarcinoma intraepatico o extraepatico).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei due gruppi di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg al Giorno 1 più gemcitabina 1 000 mg/m² e cisplatino 25 mg/m² al Giorno 1 e Giorno 8 ogni 3 settimane
- Placebo al Giorno 1 più gemcitabina 1 000 mg/m² e cisplatino 25 mg/m² al Giorno 1 e Giorno 8 ogni 3 settimane

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa. Il trattamento è stato proseguito fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino alla progressione della malattia. Per pembrolizumab, il trattamento è stato proseguito fino a un massimo di 35 cicli o circa 24 mesi. Per il cisplatino, il trattamento poteva essere somministrato per un massimo di 8 cicli e per la gemcitabina, il trattamento poteva essere proseguito oltre gli 8 cicli. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale, poi ogni 6 settimane fino alla settimana 54 e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche della popolazione dello studio erano età mediana di 64 anni (range: da 23 a 85); 47% di età pari o superiore a 65 anni; 52% di sesso maschile; 49% di etnia bianca, 46% di etnia asiatica; il 46% con un PS ECOG pari a 0 e il 54% con un PS ECOG pari a 1; il 31% dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per infezione da epatite B e il 3% aveva un'anamnesi positiva per infezione da epatite C.

L'outcome primario di efficacia era l'OS e gli outcome secondari di efficacia erano la PFS, l'ORR e la durata della risposta (DOR) valutate dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Lo studio ha

dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS all'analisi finale nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto ai pazienti randomizzati nel braccio placebo in associazione a chemioterapia. Nella Tabella 54 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS sulla base dell'analisi finale con un tempo mediano di follow-up di 11,6 mesi (range: da 0,2 a 37,5 mesi) sono mostrate nelle Figure 58 e 59.

Tabella 54: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-966

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane con gemcitabina/cisplatino n=533	Placebo con gemcitabina/cisplatino n=536
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	414 (78%)	443 (83%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-value [†]	0,0034	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	428 (80%)	448 (84%)
Mediana in mesi (IC 95%)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-value [‡]	0,0171	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR% (IC 95%)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Risposta completa	2,6%	1,7%
Risposta parziale	26,6%	26,7%
p-value ^α	0,3610	
Durata della risposta ^{§, ¶}		
Mediana in mesi (range)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% con durata ≥ 6 mesi [¶]	65%	55%
% con durata ≥ 12 mesi [¶]	38%	27%

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value unilaterale in base al log rank test stratificato. Il risultato di OS ha soddisfatto il livello di significatività unilaterale pre-specificata di 0,0200

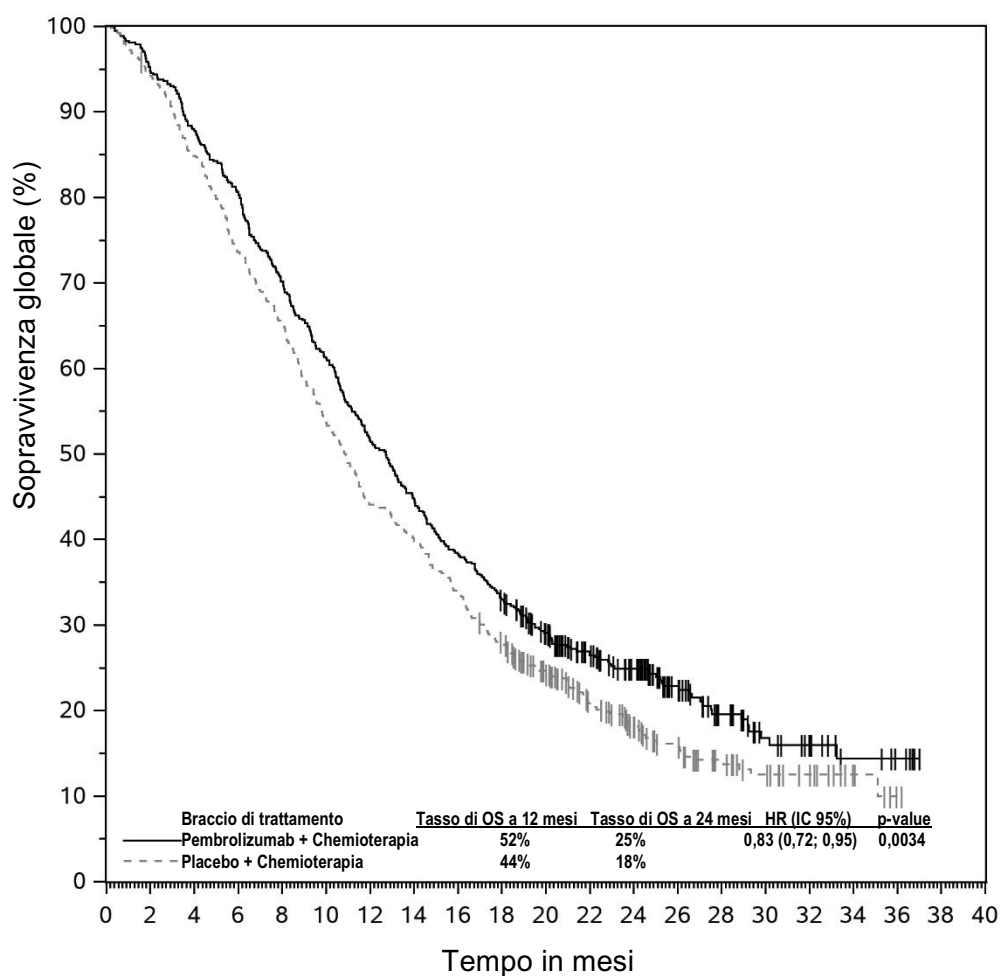
‡ P-value unilaterale in base al log rank test stratificato. Il risultato della PFS non ha soddisfatto il livello di significatività unilaterale pre-specificata di 0,0125

α P-value unilaterale in base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato. Il risultato dell'ORR non ha soddisfatto il livello di significatività unilaterale pre-specificata di 0,0125

§ In base ai pazienti con risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier

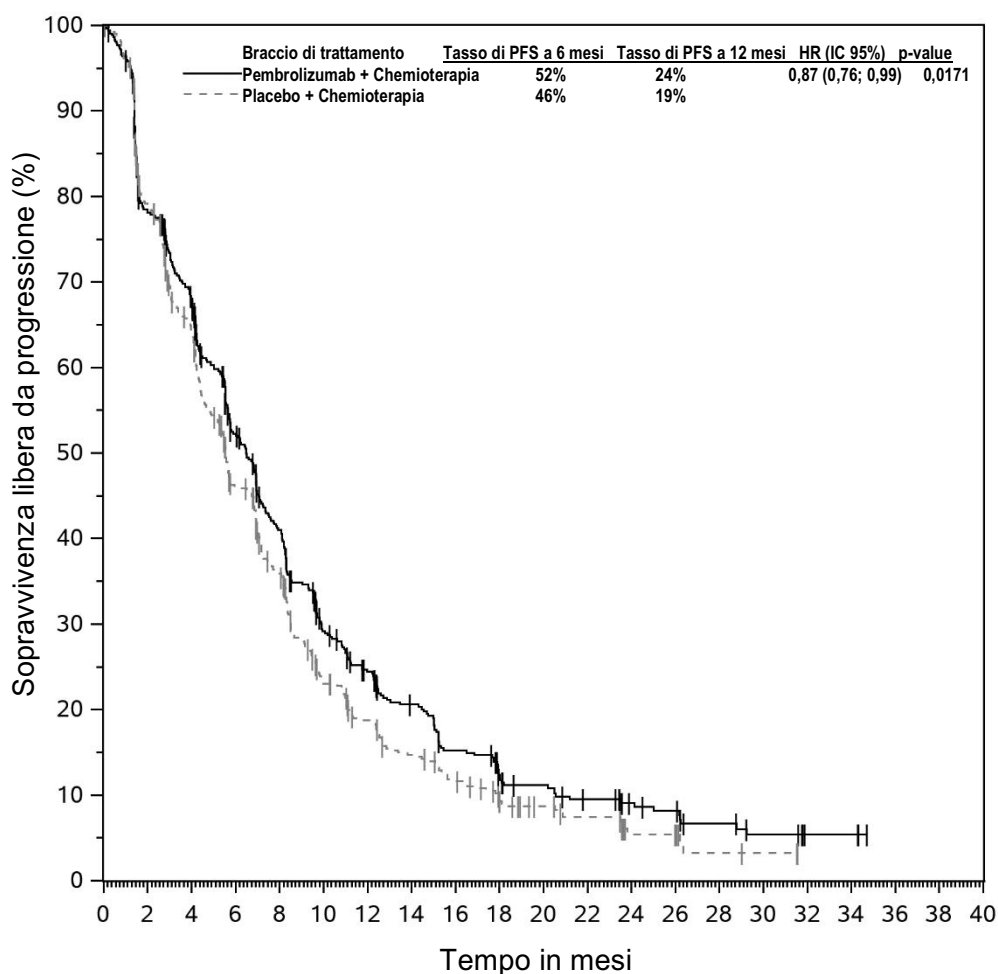
Figura 58: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-966 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemioterapia	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Chemioterapia	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

Figura 59: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-966 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemioterapia	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + Chemioterapia	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

Popolazione anziana

Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza in pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti più giovani in trattamento con pembrolizumab in monoterapia. Sulla base dei dati di sicurezza limitati di pazienti di età ≥ 75 anni, pembrolizumab, quando somministrato in associazione a chemioterapia, ha mostrato una tollerabilità minore nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti più giovani. Per i dati di efficacia nei pazienti di età ≥ 75 anni, fare riferimento al relativo paragrafo di ciascuna indicazione.

Popolazione pediatrica

Nello studio KEYNOTE-051, a 161 pazienti pediatrici (62 bambini da 9 mesi fino a meno di 12 anni di età e 99 adolescenti da 12 anni a 17 anni di età) con melanoma avanzato, linfoma o tumore solido positivo a PD-L1 avanzato, recidivato o refrattario, è stato somministrato pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto pembrolizumab per una mediana di 4 dosi (range: 1-35 dosi), con 138 pazienti (85,7%) che avevano ricevuto pembrolizumab per 2 o più dosi. I partecipanti sono stati arruolati tra 28 tipi di tumore alla diagnosi primaria. I tipi di tumore più comuni in base all'istologia erano linfoma di Hodgkin (13,7%), glioblastoma multiforme (9,3%), neuroblastoma (6,2%), osteosarcoma (6,2%) e melanoma (5,6%). Dei 161 pazienti, 137 sono stati arruolati con tumori solidi, 22 con linfoma di Hodgkin e 2 con altri linfomi. Nei pazienti con tumori solidi e altri linfomi, l'ORR era 5,8%, nessun paziente aveva una risposta completa e 8 pazienti (5,8%) avevano una risposta parziale. Nella popolazione con linfoma di Hodgkin (n=22), nei pazienti di età

compresa tra 11 e 17 anni, le caratteristiche basali erano: età mediana di 15 anni; 64% di sesso maschile; 68% di etnia bianca; il 77% aveva una scala di Lansky/Karnofsky pari a 90-100 e il 23% aveva una scala pari a 70-80. L'86% aveva ricevuto due o più precedenti linee di terapia e il 64% era allo Stadio 3 o superiore. In questi pazienti pediatrici affetti da cHL, l'ORR valutato dal BICR in accordo ai criteri dell'IWG del 2007 era 54,5%, 1 paziente (4,5%) aveva una risposta completa e 11 pazienti (50,0%) avevano una risposta parziale, e l'ORR valutato in accordo ai criteri Lugano del 2014 era 63,6%, 4 pazienti (18,2%) avevano una risposta completa e 10 pazienti (45,5%) avevano una risposta parziale. I dati provenienti da studi clinici su pazienti adolescenti con melanoma sono molto limitati e per stabilire l'efficacia è stata utilizzata l'estrapolazione dai dati degli adulti. Tra i 5 partecipanti adolescenti con melanoma avanzato trattati nello studio KEYNOTE-051, nessun paziente ha avuto una risposta completa o parziale e 1 paziente ha avuto una malattia stabile.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con pembrolizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del linfoma di Hodgkin (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di pembrolizumab è stata studiata in 2 993 pazienti con melanoma metastatico o non resecabile, NSCLC o con carcinoma i quali avevano ricevuto dosi comprese tra 1 e 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane, tra 2 e 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane o 200 mg ogni 3 settimane.

Assorbimento

Pembrolizumab viene somministrato per via endovenosa e pertanto la sua biodisponibilità è immediata e completa.

Distribuzione

Coerentemente con una distribuzione extravascolare limitata, il volume di distribuzione di pembrolizumab allo stato stazionario è piccolo (~6,0 L; CV: 20%). Come ci si aspetta da un anticorpo, pembrolizumab non si lega in modo specifico alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Pembrolizumab è catabolizzato attraverso vie non specifiche; il metabolismo non contribuisce alla sua clearance.

Eliminazione

La clearance di pembrolizumab è circa il 23% più bassa (media geometrica, 195 mL/die [CV%: 40%]) dopo il raggiungimento della modifica massimale allo stato stazionario rispetto alla prima dose (252 mL/die [CV%: 37%]); tale riduzione della clearance con il tempo non è considerata clinicamente significativa. Il volume geometrico medio (CV%) dell'emivita terminale è di 22 giorni (32%) allo stato stazionario.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a pembrolizumab in termini di concentrazione di picco (C_{max}) o area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) aumentava in modo proporzionale alla dose all'interno del range di dosi utilizzate per la valutazione dell'efficacia. Le concentrazioni allo stato stazionario di pembrolizumab sono state raggiunte entro 16 settimane di somministrazioni ripetute con un trattamento ogni 3 settimane e l'accumulo a livello sistemico era 2,1 volte. Le concentrazioni minime (C_{trough}) mediane allo stato stazionario erano di circa 22 mcg/mL ad una dose di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e di 29 mcg/mL ad una dose di 200 mg ogni 3 settimane. L'area mediana sotto la curva concentrazione tempo allo stato stazionario dopo 3 settimane ($AUC_{0-3 \text{ settimane}}$) è stata di 794 mcg•die/mL ad una dose di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e 1 053 mcg•die/mL ad una dose di 200 mg ogni 3 settimane.

A seguito della somministrazione di pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti affetti da cHL, la C_{trough} mediana osservata allo stato stazionario è stata fino al 40% più elevata rispetto ad altri tipi di tumore trattati allo stesso dosaggio; tuttavia, il range delle concentrazioni minime è simile. Non ci sono differenze notevoli nella C_{max} mediana tra cHL ed altri tipi di tumore. Sulla base dei dati di sicurezza disponibili in cHL e in altri tipi di tumore, queste differenze non sono clinicamente significative.

Popolazioni speciali

Gli effetti delle diverse covariate sulla farmacocinetica di pembrolizumab sono stati valutati in analisi farmacocinetiche di popolazione. I seguenti fattori non hanno esercitato effetti clinicamente importanti sulla clearance di pembrolizumab: età (range: 15-94 anni), genere, etnia, compromissione renale lieve o moderata, compromissione epatica lieve o moderata e massa tumorale. La relazione tra il peso corporeo e la clearance supporta l'uso sia della dose fissa che della dose basata sul peso corporeo, consentendo un controllo adeguato e simile dell'esposizione al farmaco. L'esposizione a pembrolizumab alla dose basata sul peso di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti pediatrici (da ≥ 3 a 17 anni) sono comparabili a quelle degli adulti alla stessa dose.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla clearance di pembrolizumab è stato valutato tramite analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione renale lieve o moderata rispetto a pazienti con funzionalità renale normale. Non sono state individuate differenze clinicamente importanti nella clearance di pembrolizumab tra i pazienti con compromissione renale lieve o moderata e i pazienti con funzionalità renale normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di pembrolizumab è stato valutato tramite analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (definita secondo i criteri di disfunzione epatica del US National Cancer Institute) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale. Non sono state individuate differenze clinicamente importanti nella clearance di pembrolizumab tra i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata e i pazienti con funzionalità epatica normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza di pembrolizumab è stata valutata in uno studio di tossicità a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi in scimmie cynomolgus cui sono state somministrate per via endovenosa dosi di 6, 40 o 200 mg/kg di peso corporeo una volta alla settimana nello studio di 1 mese e una volta ogni due settimane nello studio di 6 mesi, seguiti da un periodo di 4 mesi senza trattamento. Non sono stati osservati risultati di rilevanza tossicologica e il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) in entrambi gli studi era ≥ 200 mg/kg di peso corporeo, che ha prodotto esposizioni multiple di 19 e 94 volte l'esposizione nell'uomo alle dosi di 10 e 2 mg/kg di peso corporeo, rispettivamente. L'esposizione multipla tra NOAEL e una dose di 200 mg nell'uomo era 74.

Non sono stati condotti studi di riproduzione negli animali con pembrolizumab. Si pensa che la via di PD-1/PD-L1 sia coinvolta nel mantenere la tolleranza nei confronti del feto durante tutta la gravidanza. È stato dimostrato in modelli murini di gravidanza che il blocco della via del segnale PD-L1 compromette la tolleranza nei confronti del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità animale con pembrolizumab. In studi di tossicologia a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi condotti sulle scimmie, non ci sono stati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili; tuttavia, molti animali in questi studi non avevano raggiunto la maturità sessuale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto
2 anni.

Dopo preparazione dell'infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a un massimo di 42 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o tra 23 °C e 27 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

4 mL di concentrato in un flaconcino da 10 mL in vetro trasparente di tipo I, con un tappo rivestito in clorobutile o in bromobutile grigio e un sigillo in alluminio con una capsula rimovibile di colore blu scuro, contenente 100 mg di pembrolizumab.

Confezioni: uno o due flaconcini per scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e somministrazione dell'infusione

- Non agitare il flaconcino.
- Portare il flaconcino a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25 °C).

- Prima della diluizione, il flaconcino del liquido può restare fuori dal frigorifero (a temperature pari o inferiori a 25 °C) fino a 24 ore.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Il concentrato è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Eliminare il flaconcino se si osservano particelle visibili.
- Prelevare il volume richiesto di concentrato fino a un massimo di 4 mL (100 mg) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o glucosio 50 mg/mL (5%) per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 1 e 10 mg/mL. Ogni flaconcino contiene un eccesso di prodotto di 0,25 mL (contenuto totale per flaconcino di 4,25 mL) per garantire il recupero di 4 mL di concentrato. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.
- Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso. Nella soluzione diluita possono essere osservate particelle proteiche da traslucide a bianche. Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 30 minuti utilizzando un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 µm.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione.
- KEYTRUDA è esclusivamente per uso singolo. Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1024/002
 EU/1/15/1024/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2015
 Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KEYTRUDA 395 mg soluzione iniettabile

KEYTRUDA 790 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

KEYTRUDA 395 mg soluzione iniettabile

Un flaconcino da 2,4 mL di soluzione iniettabile contiene 395 mg di pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg soluzione iniettabile

Un flaconcino da 4,8 mL di soluzione iniettabile contiene 790 mg di pembrolizumab.

Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 165 mg di pembrolizumab.

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti PD-1 (morte cellulare programmata/*programmed cell death-1*) (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione della sequenza stabilizzante nella regione Fc), prodotto in cellule ovariche di criceto cinese con la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, pH 5,3 – 5,9.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento di adulti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma in Stadio IIB, IIC o III e che sono stati sottoposti a resezione completa (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia contenente platino come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante, è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule resecabile ad alto rischio di recidiva negli adulti (per i criteri di selezione, vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ad alto rischio di recidiva dopo resezione completa e chemioterapia a base di platino (per i criteri di selezione, vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.

KEYTRUDA, in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK.

KEYTRUDA, in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico squamoso negli adulti.

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA.

Mesotelioma maligno della pleura (MPM)

KEYTRUDA, in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, è indicato nel trattamento di prima linea di adulti con mesotelioma maligno della pleura non epitelioide non resecabile.

Linfoma di Hodgkin classico (cHL)

KEYTRUDA in monoterapia è indicato per il trattamento di adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) o a seguito di almeno due precedenti terapie quando ASCT non è un'opzione di trattamento.

Carcinoma uroteliale

KEYTRUDA, in associazione a enfortumab vedotin, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico negli adulti.

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino e il cui tumore esprime PD-L1 con un combined positive score (CPS) ≥ 10 (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC)

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo localmente avanzato resecabile come trattamento neoadiuvante, continuato come trattamento adiuvante in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante e successivamente in monoterapia negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, in monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU), è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, ricorrente o metastatico, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un TPS $\geq 50\%$ e in progressione durante o dopo la chemioterapia contenente platino (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule renali (RCC)

KEYTRUDA, in associazione ad axitinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA, in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento adiuvante di adulti con carcinoma a cellule renali a maggior rischio di recidiva a seguito di nefrectomia o a seguito di nefrectomia e resezione di lesioni metastatiche (per i criteri di selezione, vedere paragrafo 5.1).

Carcinomi con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, *microsatellite instability-high*) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR, *mismatch repair deficient*)

Carcinoma del colon-retto (CRC)

KEYTRUDA in monoterapia è indicato negli adulti con carcinoma del colon-retto MSI-H o dMMR nei seguenti *setting*:

- trattamento di prima linea del carcinoma del colon-retto metastatico
- trattamento del carcinoma del colon-retto non resecabile o metastatico dopo precedente terapia di associazione a base di fluoropirimidina.

Carcinomi non del colon-retto

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento dei seguenti tumori MSI-H o dMMR negli adulti con:

- carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente, con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia;
- carcinoma gastrico, dell'intestino tenue o delle vie biliari, non resecabile o metastatico, con progressione della malattia durante o dopo almeno una precedente terapia.

Carcinoma dell'esofago

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia contenente platino e fluoropirimidina, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma mammario triplo negativo (TNBC)

KEYTRUDA, 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 (vedere paragrafo 5.1).

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia, è indicato nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime

PD-L1 con un CPS ≥ 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma dell'endometrio (EC)

KEYTRUDA, in associazione a carboplatino e paclitaxel, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma dell'endometrio primario avanzato o ricorrente negli adulti che sono candidati a terapia sistemica.

KEYTRUDA, in associazione a lenvatinib, è indicato nel trattamento del carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente negli adulti con progressione della malattia durante o dopo un precedente trattamento con una terapia contenente platino in qualsiasi *setting* e che non sono candidati a chirurgia curativa o radioterapia.

Carcinoma della cervice

KEYTRUDA, in associazione a chemioradioterapia (radioterapia a fasci esterni seguita da brachiterapia), è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice localmente avanzato in Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 negli adulti che non hanno ricevuto una precedente terapia definitiva.

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab, è indicato nel trattamento del carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (*gastro-oesophageal junction*, GEJ)

KEYTRUDA, in associazione a trastuzumab, chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA, in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino, è indicato nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1 (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma delle vie biliari (*Biliary tract carcinoma*, BTC)

KEYTRUDA, in associazione a gemcitabina e cisplatino, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma delle vie biliari localmente avanzato non resecabile o metastatico negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e seguita da medici specialisti con esperienza nel trattamento del cancro.

I pazienti che ricevono pembrolizumab per via endovenosa possono passare a pembrolizumab per via sottocutanea alla successiva dose programmata. I pazienti che ricevono pembrolizumab per via sottocutanea possono passare a pembrolizumab per via endovenosa alla successiva dose programmata.

Test PD-L1

Se specificato nell'indicazione, la selezione dei pazienti per il trattamento con KEYTRUDA sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 deve essere confermata mediante un test validato (vedere paragrafi 4.1, 4.4, 4.8 e 5.1).

Test MSI/MMR

Se specificato nell'indicazione, la selezione dei pazienti per il trattamento con KEYTRUDA sulla base dello stato tumorale MSI-H/dMMR deve essere confermata mediante un test validato (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di KEYTRUDA soluzione iniettabile negli adulti è di:

- 395 mg ogni 3 settimane somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'arco di 1 minuto o
- 790 mg ogni 6 settimane somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'arco di 2 minuti.

Per l'utilizzo in associazione, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle terapie concomitanti.

I pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile (e fino alla durata massima della terapia se specificata per una indicazione). Sono state osservate risposte atipiche (ad es., un aumento iniziale, transitorio, delle dimensioni del tumore o la comparsa di nuove piccole lesioni nei primi mesi, cui fa seguito una riduzione della massa tumorale). Nei pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia si raccomanda la prosecuzione del trattamento fino alla conferma della progressione.

Per il trattamento adiuvante del melanoma, NSCLC o RCC, KEYTRUDA deve essere somministrato fino alla comparsa di recidiva della malattia, tossicità inaccettabile o fino ad un anno.

Per il trattamento neoadiuvante e adiuvante del NSCLC resecabile, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA neoadiuvante in associazione a chemioterapia per 4 dosi da 395 mg ogni 3 settimane o 2 dosi da 790 mg ogni 6 settimane o fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile, seguito da un trattamento adiuvante con KEYTRUDA in monoterapia per 13 dosi da 395 mg ogni 3 settimane o 7 dosi da 790 mg ogni 6 settimane o fino a recidiva della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti che presentano progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile correlata a KEYTRUDA come trattamento neoadiuvante in associazione a chemioterapia non devono ricevere KEYTRUDA in monoterapia come trattamento adiuvante.

Per il trattamento neoadiuvante e adiuvante dell'HNSCC localmente avanzato resecabile, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA neoadiuvante in monoterapia per 2 dosi da 395 mg ogni 3 settimane o 1 dose da 790 mg o fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile, seguito da trattamento adiuvante con KEYTRUDA in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante per 3 dosi da 395 mg ogni 3 settimane o 2 dosi da 790 mg ogni 6 settimane seguito da KEYTRUDA in monoterapia per 12 dosi da 395 mg ogni 3 settimane o 6 dosi da 790 mg ogni 6 settimane o fino a recidiva della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti che presentano progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile correlata a KEYTRUDA in monoterapia come trattamento neoadiuvante non devono ricevere KEYTRUDA in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante come trattamento adiuvante.

Per il trattamento neoadiuvante e adiuvante del TNBC, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA neoadiuvante in associazione a chemioterapia per 8 dosi da 395 mg ogni 3 settimane o 4 dosi da 790 mg ogni 6 settimane o fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile, seguito da un trattamento adiuvante con KEYTRUDA in monoterapia per 9 dosi da 395 mg ogni 3 settimane o 5 dosi da 790 mg ogni 6 settimane o fino a recidiva della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti che

presentano progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo o comparsa di tossicità inaccettabile correlata a KEYTRUDA come trattamento neoadiuvante in associazione a chemioterapia non devono ricevere KEYTRUDA in monoterapia come trattamento adiuvante.

Per il carcinoma della cervice localmente avanzato, i pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA somministrato contemporaneamente alla chemioradioterapia, seguito da KEYTRUDA in monoterapia. KEYTRUDA può essere somministrato come 395 mg ogni 3 settimane o 790 mg ogni 6 settimane fino alla progressione della malattia, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi.

Rinvio della somministrazione o interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4)

Non sono raccomandate riduzioni della dose di KEYTRUDA. Il trattamento con KEYTRUDA deve essere sospeso o interrotto per gestire le reazioni avverse come descritto nella Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche raccomandate per il trattamento con KEYTRUDA

Reazioni avverse immuno-mediate	Severità	Modifica del trattamento
Polmonite	Grado 2	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 3 o 4 o ricorrente di Grado 2	Interrompere definitivamente
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
Nefrite	Grado 2 con creatinina da > 1,5 a ≤ 3 volte il limite superiore della norma (LSN)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado ≥ 3 con creatinina > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
Endocrinopatie	Insufficienza surrenalica di Grado 2 e ipofisite	Sospendere il trattamento fino a quando non siano controllate dalla terapia ormonale sostitutiva
	Insufficienza surrenalica di Grado 3 o 4 o ipofisite sintomatica	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Diabete di Tipo 1 associato a iperglicemia di Grado ≥ 3 (glucosio > 250 mg/dL o > 13,9 mmol/L) o associato a chetoacidosi Ipertiroidismo di Grado ≥ 3	Per i pazienti con endocrinopatie di Grado 3 o di Grado 4 che sono migliorate fino al raggiungimento del Grado 2 o più basso e sono controllate con terapia ormonale sostitutiva, se indicato, può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con pembrolizumab dopo graduale riduzione dei corticosteroidi, se necessario. Diversamente, il trattamento deve essere interrotto.
	Ipotiroidismo	L'ipotiroidismo può essere gestito con terapia sostitutiva senza interruzione del trattamento.

Reazioni avverse immuno-mediate	Severità	Modifica del trattamento
Epatite NOTA: per i pazienti con RCC trattati con pembrolizumab in associazione ad axitinib con incremento degli enzimi epatici, fare riferimento alle linee guida sul dosaggio riportate a seguito di questa tabella.	Grado 2 con aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) da > 3 a 5 volte il LSN o bilirubina totale da > 1,5 a 3 volte il LSN	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado ≥ 3 con AST o ALT > 5 volte il LSN o bilirubina totale > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
	In caso di metastasi epatiche con aumento di Grado 2 al basale, dei valori di AST o ALT, epatite con aumento dei valori di AST o ALT $\geq 50\%$ e che dura ≥ 1 settimana	Interrompere definitivamente
Reazioni cutanee	Grado 3 o sospetto di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) o necrolisi epidermica tossica (TEN)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 4 o SJS o TEN confermata	Interrompere definitivamente
Altre reazioni avverse immuno-mediate	In base alla severità e al tipo di reazione (Grado 2 o Grado 3)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Miocardite di Grado 3 o 4 Encefalite di Grado 3 o 4 Sindrome di Guillain-Barré di Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
Reazioni correlate all'infusione	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente

Nota: i gradi di tossicità sono conformi con i criteri stabiliti dal National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

* Se la tossicità correlata al trattamento non migliora al Grado 0-1 entro 12 settimane dall'ultima somministrazione di KEYTRUDA, o se entro 12 settimane il trattamento con corticosteroidi non può essere ridotto ad una dose giornaliera di ≤ 10 mg di prednisone o equivalente, il trattamento con KEYTRUDA deve essere interrotto definitivamente.

Non sono noti dati di sicurezza sulla ripresa della terapia con pembrolizumab in pazienti che hanno manifestato miocardite immuno-mediata.

Il trattamento con KEYTRUDA, in monoterapia o come terapia di associazione, deve essere interrotto definitivamente per reazioni avverse immuno-mediate di Grado 4 o ricorrenti di Grado 3, salvo diversa indicazione riportata nella Tabella 1.

Per la tossicità ematologica di Grado 4, solo per i pazienti affetti da cHL, KEYTRUDA deve essere sospeso fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1.

KEYTRUDA in associazione ad axitinib nel RCC

Per i pazienti con RCC trattati con KEYTRUDA in associazione ad axitinib, vedere il RCP sul dosaggio di axitinib. Se utilizzato in associazione a pembrolizumab, l'aumento della dose di axitinib al di sopra della dose iniziale di 5 mg può essere preso in considerazione a intervalli di sei settimane o più (vedere paragrafo 5.1).

In caso di incremento dei valori degli enzimi epatici nei pazienti con RCC in trattamento con KEYTRUDA in associazione ad axitinib:

- Se ALT o AST ≥ 3 volte il LSN ma < 10 volte il LSN senza concomitante aumento della bilirubina totale ≥ 2 volte il LSN, sia KEYTRUDA che axitinib devono essere sospesi fino a recupero di queste reazioni avverse al Grado 0-1. La terapia con corticosteroidi può essere

presa in considerazione. Dopo il recupero può essere preso in considerazione un rechallenge con un singolo medicinale o un rechallenge sequenziale con entrambi i medicinali. In caso di rechallenge con axitinib, può essere presa in considerazione una riduzione della dose come indicato dal RCP di axitinib.

- Se ALT o AST ≥ 10 volte il LSN o > 3 volte il LSN con concomitante aumento della bilirubina totale ≥ 2 volte il LSN, sia KEYTRUDA che axitinib devono essere interrotti definitivamente e può essere presa in considerazione la terapia con corticosteroidi.

KEYTRUDA in associazione a lenvatinib

Quando utilizzato in associazione a lenvatinib, uno o entrambi i medicinali devono essere interrotti secondo necessità. Lenvatinib deve essere sospeso, ridotto di dose o interrotto secondo le istruzioni riportate nel RCP di lenvatinib per l'associazione a pembrolizumab. Non sono raccomandate riduzioni della dose per KEYTRUDA.

Ai pazienti trattati con KEYTRUDA deve essere consegnata la scheda per il paziente e devono essere date informazioni sui rischi di KEYTRUDA (vedere anche il foglio illustrativo).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, non è necessario alcun aggiustamento della dose. KEYTRUDA non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è necessario alcun aggiustamento della dose. KEYTRUDA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di KEYTRUDA soluzione iniettabile nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per pembrolizumab per via endovenosa sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile formulare alcuna raccomandazione sulla posologia per KEYTRUDA soluzione iniettabile.

Modo di somministrazione

È importante controllare l'etichetta del flaconcino per assicurarsi che la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea) venga preparata e somministrata al paziente come prescritto, al fine di ridurre il rischio di errori terapeutici.

KEYTRUDA soluzione iniettabile è esclusivamente per uso sottocutaneo. Non somministrare KEYTRUDA soluzione iniettabile per via endovenosa.

KEYTRUDA soluzione iniettabile non deve essere sostituito con pembrolizumab per via endovenosa, poiché presentano dosaggi raccomandati e modalità di somministrazione differenti. KEYTRUDA soluzione iniettabile è destinato esclusivamente all'iniezione sottocutanea nella coscia o nell'addome.

Prima della somministrazione, rimuovere KEYTRUDA soluzione iniettabile dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente per almeno 30 minuti. Per le istruzioni sull'uso e la manipolazione di KEYTRUDA soluzione iniettabile prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Iniettare KEYTRUDA soluzione iniettabile nel tessuto sottocutaneo della coscia o dell'addome, evitando l'area di 5 cm intorno all'ombelico. Non iniettare nella pelle danneggiata, dolorante, con lividi, con cicatrici, squamosa o con macchie rosse. Ruotare le sedi di iniezione per le iniezioni successive.

Durante il trattamento con KEYTRUDA soluzione iniettabile, non somministrare altri medicinali per uso sottocutaneo nella stessa sede di iniezione di KEYTRUDA soluzione iniettabile.

Quando KEYTRUDA viene somministrato in associazione a chemioterapia per via endovenosa, KEYTRUDA deve essere somministrato per primo.

Quando KEYTRUDA viene somministrato in associazione a enfortumab vedotin, KEYTRUDA deve essere somministrato dopo enfortumab vedotin se somministrato nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Valutazione dello stato di PD-L1

Quando si valuta lo stato di PD-L1 del tumore, è importante che sia scelta una metodologia adeguatamente validata e affidabile per minimizzare determinazioni falsamente negative o falsamente positive.

Reazioni avverse immuno-mediate

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab si sono manifestate reazioni avverse immuno-mediate, compresi casi severi e ad esito fatale. La maggior parte delle reazioni avverse immuno-mediate che si sono manifestate durante il trattamento con pembrolizumab è stata di tipo reversibile ed è stata gestita interrompendo pembrolizumab, somministrando corticosteroidi e/o mettendo in atto terapie di supporto. Le reazioni avverse immuno-mediate si sono manifestate anche dopo l'ultima dose di pembrolizumab. Le reazioni avverse immuno-mediate che interessano più di un distretto corporeo possono verificarsi contemporaneamente.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-mediate, deve essere eseguita una valutazione adeguata per confermarne l'eziologia o escludere altre cause. Sulla base della severità della reazione avversa, deve essere sospeso pembrolizumab e devono essere somministrati corticosteroidi. Una volta ottenuto il miglioramento al Grado ≤ 1 , deve essere iniziata la graduale riduzione dei corticosteroidi e continuata per almeno 1 mese. Sulla base dei dati limitati degli studi clinici nei pazienti le cui reazioni avverse immuno-mediate non potevano essere controllate con l'uso di corticosteroidi, può essere presa in considerazione la somministrazione di altri immunosoppressori sistemici.

La somministrazione di pembrolizumab può essere ripresa entro 12 settimane dall'ultima dose di KEYTRUDA, se la reazione avversa ritorna al Grado ≤ 1 e il corticosteroide è stato ridotto a una dose di ≤ 10 mg di prednisone o equivalente al giorno.

Pembrolizumab deve essere definitivamente interrotto per qualsiasi reazione avversa immuno-mediata di Grado 3 che si ripresenti e per qualsiasi tossicità di Grado 4 immuno-mediata, eccetto le endocrinopatie che sono controllate con terapia ormonale sostitutiva (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

I dati provenienti da studi osservazionali suggeriscono che il rischio di reazioni avverse immuno-mediate a seguito di terapia con inibitori del checkpoint immunitario può essere aumentato

nei pazienti con malattia autoimmune (*autoimmune disease*, AID) preesistente rispetto ai pazienti senza AID preesistente. Inoltre, le riacutizzazioni della AID di base sono state frequenti, ma nella maggior parte dei casi erano lievi e gestibili.

Polmonite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata polmonite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di polmonite. Le sospette polmoniti devono essere confermate con immagini radiografiche e devono essere escluse altre cause. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di eventi di Grado ≥ 2 (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente seguita da un periodo di graduale riduzione); pembrolizumab deve essere sospeso in caso di polmonite di Grado 2 e interrotto in maniera definitiva in caso di polmonite di Grado 3, di Grado 4 o di polmonite di Grado 2 ricorrente (vedere paragrafo 4.2).

Colite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata colite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di colite e devono essere escluse altre cause. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di eventi di Grado ≥ 2 (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente seguita da un periodo di graduale riduzione); pembrolizumab deve essere sospeso in caso di colite di Grado 2 o di Grado 3 e interrotto in maniera definitiva in caso di colite di Grado 4 o ricorrente di Grado 3 (vedere paragrafo 4.2). Deve essere preso in considerazione il rischio potenziale di perforazione gastrointestinale.

Epatite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata epatite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di variazioni della funzionalità epatica (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e come indicato dalla valutazione clinica) e sintomi di epatite, e devono essere escluse altre cause. I corticosteroidi devono essere somministrati (dose iniziale di 0,5-1 mg/kg/die (per eventi di Grado 2) e di 1-2 mg/kg/die (per eventi di Grado ≥ 3) di prednisone o equivalente, seguita da periodo di graduale riduzione) e, in base alla severità dell'aumento dei valori degli enzimi epatici, pembrolizumab deve essere sospeso o interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Nefrite immuno-mediata

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata nefrite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di variazioni della funzionalità renale e devono essere escluse altre cause di disfunzione renale. I corticosteroidi devono essere somministrati in caso di eventi di Grado ≥ 2 (dose iniziale di 1-2 mg/kg/die di prednisone o equivalente seguita da un periodo di graduale riduzione) e, in base alla severità dell'aumento dei valori della creatinina, pembrolizumab deve essere sospeso in caso di nefrite di Grado 2 e interrotto in maniera definitiva in caso di nefrite di Grado 3 o di Grado 4 (vedere paragrafo 4.2).

Endocrinopatie immuno-mediate

Durante il trattamento con pembrolizumab sono state osservate endocrinopatie severe, inclusi insufficienza surrenalica, ipofisite, diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica, ipotiroidismo e ipertiroidismo.

In casi di endocrinopatie immuno-mediate può essere necessaria una terapia ormonale sostitutiva a lungo termine.

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata insufficienza surrenalica (primitiva e secondaria). Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata anche ipofisite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza surrenalica e ipofisite (compreso ipopituitarismo) e devono essere escluse altre cause. Una terapia corticosteroidica per trattare l'insufficienza surrenalica e un'altra terapia ormonale sostitutiva devono essere somministrate in base alle indicazioni cliniche. In caso di insufficienza surrenalica di Grado 2 o

ipofisite, pembrolizumab deve essere sospeso fino al controllo dell'evento con la terapia ormonale sostitutiva. Il trattamento con pembrolizumab deve essere sospeso o interrotto in caso di insufficienza surrenalica di Grado 3 o 4 o ipofisite sintomatica. La prosecuzione del trattamento con pembrolizumab, se necessario, può essere presa in considerazione, dopo un periodo di graduale riduzione dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2). La funzionalità ipofisaria e i livelli ormonali devono essere monitorati per assicurare un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stato riportato diabete mellito di tipo 1, compresa la chetoacidosi diabetica (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di iperglicemia o altri segni e sintomi di diabete. Deve essere somministrata insulina per il diabete di tipo 1 e, in casi di diabete di tipo 1 associato a iperglicemia di Grado ≥ 3 o chetoacidosi, pembrolizumab deve essere sospeso fino al raggiungimento del controllo metabolico (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono stati riportati disturbi della tiroide, compresi ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite, che possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso del trattamento. L'ipotiroidismo è più frequentemente riportato in pazienti con HNSCC precedentemente trattati con radioterapia. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di alterazioni della funzionalità tiroidea (all'inizio del trattamento, periodicamente durante il trattamento e, se indicato in base alle valutazioni cliniche) e di segni e sintomi clinici di disturbi tiroidei. L'ipotiroidismo può essere gestito con la terapia sostitutiva senza interrompere il trattamento e senza corticosteroidi. L'ipertiroidismo può essere gestito in modo sintomatico. Il trattamento con pembrolizumab deve essere sospeso in caso di ipertiroidismo di Grado ≥ 3 fino al recupero al Grado ≤ 1 . La funzionalità tiroidea e i livelli ormonali devono essere monitorati per assicurare un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

Per i pazienti con endocrinopatie di Grado 3 o di Grado 4 che migliorano fino al Grado 2 o inferiore e controllate con terapia ormonale sostitutiva, se indicato, è possibile prendere in considerazione, se necessario, la continuazione del trattamento con pembrolizumab, dopo graduale riduzione dei corticosteroidi. In caso contrario, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni avverse cutanee immuno-mediate

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono state riportate reazioni cutanee severe immuno-mediate (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati in caso di sospette reazioni cutanee severe e devono essere escluse altre cause. In base alla severità della reazione avversa, pembrolizumab deve essere sospeso in caso di reazioni cutanee di Grado 3 fino al recupero al Grado ≤ 1 o interrotto in maniera definitiva in caso di reazioni cutanee di Grado 4, e devono essere somministrati corticosteroidi (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.8). In caso di SJS o TEN sospetta, pembrolizumab deve essere sospeso e il paziente deve essere inviato ad una unità specializzata per la valutazione ed il trattamento. Se la SJS o la TEN è confermata, pembrolizumab deve essere interrotto in maniera definitiva (vedere paragrafo 4.2).

Deve essere usata cautela nel prendere in considerazione l'uso di pembrolizumab in un paziente in cui si sia manifestata in precedenza una reazione avversa cutanea severa o potenzialmente pericolosa per la vita durante un precedente trattamento con altri agenti antitumorali immunostimolanti.

Altre reazioni avverse immuno-mediate

Le seguenti ulteriori reazioni avverse immuno-mediate clinicamente significative sono state riportate negli studi clinici o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio: uveite, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica, anemia emolitica, sarcoidosi, encefalite, mielite, vasculite, colangite sclerosante, gastrite, cistite non infettiva, ipoparatiroidismo e pericardite (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sulla base della severità e del tipo della reazione avversa, la terapia con pembrolizumab deve essere sospesa per gli eventi di Grado 2 o Grado 3 e devono essere somministrati corticosteroidi.

La somministrazione di pembrolizumab può essere ripresa entro 12 settimane dall'ultima dose di KEYTRUDA, se la reazione avversa ritorna al Grado ≤ 1 e il dosaggio di corticosteroide è stato ridotto a una dose di ≤ 10 mg di prednisone o equivalente al giorno.

Pembrolizumab deve essere definitivamente interrotto per qualsiasi reazione avversa immuno-mediata di Grado 3 che si ripresenti e per qualsiasi reazione avversa di Grado 4 immuno-mediata.

In caso di miocardite di Grado 3 o 4, encefalite o sindrome di Guillain-Barré, pembrolizumab deve essere definitivamente interrotto (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Reazioni avverse correlate al trapianto

Rigetto del trapianto di organo solido

Nella fase successiva all'immissione in commercio, nei pazienti trattati con inibitori di PD-1, è stato segnalato il rigetto del trapianto di organo solido. Il trattamento con pembrolizumab può aumentare il rischio di rigetto nei riceventi di trapianto di organo solido. In questi pazienti occorre considerare il beneficio del trattamento con pembrolizumab rispetto al rischio di un possibile rigetto dell'organo.

Complicazioni del Trapianto allogenico di Cellule Staminali Emopoietiche (HSCT)

HSCT allogenico dopo il trattamento con pembrolizumab

In pazienti con cHL sottoposti ad HSCT allogenico, sono stati osservati casi di malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) e malattia veno-occlusiva epatica (VOD) dopo una precedente esposizione a pembrolizumab. In attesa di ulteriori dati, è necessario valutare con attenzione, caso per caso, i potenziali benefici dell'HSCT e il possibile aumento del rischio di complicazioni correlate al trapianto (vedere paragrafo 4.8).

HSCT allogenico prima del trattamento con pembrolizumab

In pazienti con anamnesi di HSCT allogenico, dopo il trattamento con pembrolizumab, è stata riportata GVHD acuta, inclusa GVHD con esito fatale. I pazienti che hanno riportato GVHD dopo la procedura di trapianto, dopo il trattamento con pembrolizumab, potrebbero avere un rischio aumentato di GVHD. In pazienti con anamnesi di HSCT allogenico, va considerato il beneficio del trattamento con pembrolizumab rispetto al rischio di possibile GVHD.

Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono state riportate reazioni severe correlate all'infusione, comprese ipersensibilità e anafilassi (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazioni correlate all'iniezione di Grado 3 o 4, questa deve essere arrestata e pembrolizumab deve essere interrotto in modo definitivo (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con reazioni correlate all'infusione di Grado 1 o 2 possono continuare a ricevere pembrolizumab sotto stretta sorveglianza; può essere presa in considerazione una premedicazione con antipiretico e antistaminico.

Uso di pembrolizumab in associazione a chemioterapia

Pembrolizumab in associazione a chemioterapia deve essere usato con cautela in pazienti di età ≥ 75 anni dopo un'attenta valutazione, su base individuale, del potenziale beneficio/rischio (vedere paragrafo 5.1).

Precauzioni specifiche per malattia

Uso di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino

In pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli e/o con malattia aggressiva, prima dell'inizio del trattamento i medici devono tenere presente la tardiva insorgenza dell'effetto di pembrolizumab. Nel carcinoma uroteliale, in caso di terapia con pembrolizumab, è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 2 mesi rispetto alla chemioterapia (vedere paragrafo 5.1). I fattori associati ai decessi prematuri sono stati progressione veloce della malattia durante la precedente terapia con platino e la presenza di metastasi epatiche.

Uso di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale, il cui tumore esprime PD-L1 con CPS ≥ 10 , che sono considerati ineleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino

Le caratteristiche basali e prognostiche della malattia della popolazione dello studio KEYNOTE-052 hanno incluso una percentuale di pazienti eleggibili per una combinazione a base di carboplatino, per i quali il beneficio è stato valutato in uno studio comparativo (KEYNOTE-361). Nello studio KEYNOTE-361 è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 6 mesi dall'inizio del trattamento seguito da un beneficio di sopravvivenza a lungo termine con pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia (vedere paragrafo 5.1). Non è stato possibile identificare alcun fattore specifico associato a decessi prematuri. I medici devono tenere in considerazione la tardiva insorgenza dell'effetto di pembrolizumab prima di iniziare il trattamento nei pazienti con carcinoma uroteliale che sono stati considerati eleggibili alla chemioterapia di combinazione a base di carboplatino. Lo studio KEYNOTE-052 ha incluso anche pazienti eleggibili alla monochemioterapia, per i quali non sono disponibili dati randomizzati. Inoltre, non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia in pazienti più fragili (ad es., con Performance Status ECOG pari a 3), considerati non eleggibili alla chemioterapia. In assenza di tali dati, pembrolizumab deve essere usato con cautela in questa popolazione e dopo un'attenta valutazione, su base individuale, del potenziale beneficio/rischio.

Uso di pembrolizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con NSCLC

In generale, la frequenza delle reazioni avverse con la terapia di associazione con pembrolizumab è risultata più elevata rispetto alla monoterapia con pembrolizumab o alla chemioterapia da sola, rispecchiando il contributo di ognuno di questi componenti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Non è disponibile un confronto diretto di pembrolizumab quando utilizzato in associazione a chemioterapia rispetto alla monoterapia con pembrolizumab.

Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con NSCLC il cui tumore esprime PD-L1, precedentemente non trattati, i medici devono considerare il rapporto beneficio/rischio relativo alle opzioni di trattamento disponibili (pembrolizumab in monoterapia o pembrolizumab in associazione a chemioterapia).

Nello studio KEYNOTE-042, è stato osservato un numero più elevato di decessi entro 4 mesi dall'inizio del trattamento seguito da un beneficio di sopravvivenza a lungo termine con pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia (vedere paragrafo 5.1).

Uso di pembrolizumab nel trattamento di prima linea di pazienti con HNSCC

In generale, la frequenza delle reazioni avverse con la terapia di associazione con pembrolizumab è risultata più elevata rispetto alla monoterapia con pembrolizumab o alla chemioterapia da sola, rispecchiando il profilo di sicurezza dei singoli medicinali (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con HNSCC il cui tumore esprime PD-L1, i medici devono considerare il rapporto beneficio/rischio relativo alle opzioni di trattamento disponibili (pembrolizumab in monoterapia o pembrolizumab in associazione a chemioterapia) (vedere paragrafo 5.1).

Uso di pembrolizumab per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'endometrio MSI-H o dMMR avanzato o ricorrente

Non è disponibile un confronto diretto di pembrolizumab quando utilizzato in associazione a lenvatinib rispetto a pembrolizumab utilizzato in monoterapia. Prima di iniziare il trattamento nei pazienti con carcinoma dell'endometrio MSI-H o dMMR avanzato o ricorrente i medici devono considerare il rapporto beneficio/rischio relativo alle opzioni di trattamento disponibili (pembrolizumab in monoterapia o pembrolizumab in associazione a lenvatinib).

Uso di pembrolizumab nel trattamento adiuvante di pazienti con melanoma

Nei pazienti di età ≥ 75 anni è stata osservata la tendenza ad una maggiore frequenza di reazioni avverse severe e gravi. Nei pazienti di età ≥ 75 anni, i dati di sicurezza di pembrolizumab, nel contesto del trattamento adiuvante del melanoma, sono limitati.

Uso di pembrolizumab in associazione ad axitinib nel trattamento di prima linea di pazienti con RCC

Un aumento dei valori di ALT e AST di Grado 3 e 4 superiore alle frequenze attese è stato riportato quando pembrolizumab è stato somministrato con axitinib in pazienti con RCC avanzato (vedere paragrafo 4.8). Gli enzimi epatici devono essere monitorati prima dell'inizio e periodicamente durante il trattamento. Può essere preso in considerazione un monitoraggio più frequente dei valori degli enzimi epatici rispetto a quando i medicinali vengono utilizzati in monoterapia. Devono essere seguite le linee guida di gestione medica di entrambi i medicinali (vedere paragrafo 4.2 e fare riferimento al RCP di axitinib).

Uso di pembrolizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con CRC MSI-H/dMMR

Nello studio KEYNOTE-177, nei primi 4 mesi di trattamento gli hazard ratio per gli eventi di sopravvivenza globale erano maggiori con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, seguiti da un beneficio di sopravvivenza a lungo termine con pembrolizumab (vedere paragrafo 5.1).

Uso di pembrolizumab per il trattamento di prima linea di pazienti con BTC

La colangite e le infezioni delle vie biliari non sono rare nei pazienti con BTC. Sono stati segnalati eventi di colangite in entrambi i gruppi di trattamento dello studio KEYNOTE-966 (11,2% [n=59] dei partecipanti nel braccio pembrolizumab più chemioterapia e 10,3% [n=55] dei partecipanti nel braccio placebo più chemioterapia). Nello studio KEYNOTE-966 i pazienti con *stent* e drenaggi biliari (n=74) erano a maggior rischio di colangite e infezioni delle vie biliari (39,4% [n=13] di partecipanti nel braccio pembrolizumab più chemioterapia vs. 29,3% [n=12] di partecipanti nel braccio placebo più chemioterapia). I pazienti con BTC (specialmente quelli con *stent* biliari) devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di colangite o infezioni delle vie biliari prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari.

Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con le seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: metastasi attive al SNC, Performance Status ECOG ≥ 2 (ad eccezione del carcinoma uroteliale e RCC); infezione da HIV, epatite B o epatite C (ad eccezione del BTC); malattia autoimmune sistemica attiva; malattia polmonare interstiziale; precedente polmonite che richiede terapia corticosteroidica sistemica; anamnesi di severa ipersensibilità ad un altro anticorpo monoclonale; pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva e anamnesi di reazioni avverse immuno-mediate di grado severo causate dal trattamento con ipilimumab, definite come qualsiasi tossicità di Grado 4 o tossicità di Grado 3 che necessita di un trattamento con corticosteroidi (> 10 mg/die di prednisone o equivalente) per un periodo superiore alle 12 settimane. I pazienti con infezioni attive sono stati esclusi dagli studi clinici ed è stato richiesto che l'infezione fosse trattata prima della somministrazione di pembrolizumab. I pazienti le cui infezioni attive insorgevano nel corso del trattamento con pembrolizumab sono stati trattati con un'adeguata terapia medica. I pazienti con anomalie clinicamente significative, al basale, a livello renale (creatinina $> 1,5 \times$ LSN) o epatico (bilirubina $> 1,5 \times$ LSN, ALT, AST $> 2,5 \times$ LSN, in assenza di metastasi epatiche), sono stati esclusi dagli studi clinici, pertanto le informazioni nei pazienti con severa compromissione renale e con compromissione epatica da moderata a severa sono limitate.

Nei pazienti con melanoma oculare, sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di KEYTRUDA (vedere paragrafo 5.1).

Dopo un'attenta valutazione del potenziale aumento del rischio, in questi pazienti pembrolizumab può essere usato con un'appropriata gestione medica.

Eccipienti con effetti noti

Polisorbato

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Sodio

KEYTRUDA soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Scheda per il paziente

Tutti i medici prescrittori di KEYTRUDA devono conoscere le Informazioni per il Medico e le Linee guida per la gestione. Il medico prescrittore deve valutare insieme al paziente i rischi della terapia con KEYTRUDA. Ad ogni prescrizione sarà fornita al paziente la scheda per il paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi formali d'interazione farmacocinetica con pembrolizumab. Poiché pembrolizumab viene eliminato dalla circolazione sanguigna tramite catabolismo, non sono attese interazioni metaboliche farmaco-farmaco.

L'uso di corticosteroidi o immunosoppressori per via sistemica prima dell'inizio della terapia con pembrolizumab deve essere evitato per via della loro possibile interferenza con l'attività farmacodinamica e l'efficacia di pembrolizumab. È tuttavia possibile utilizzare corticosteroidi o altri immunosoppressori per via sistemica, dopo l'inizio della terapia con pembrolizumab, per trattare reazioni avverse immuno-mediate (vedere paragrafo 4.4). È possibile anche utilizzare corticosteroidi come premedicazione, quando pembrolizumab viene utilizzato in associazione a chemioterapia, come profilassi antiemetica e/o per alleviare reazioni avverse correlate alla chemioterapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con pembrolizumab e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di pembrolizumab.

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di pembrolizumab nelle donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi con pembrolizumab sulla riproduzione negli animali; tuttavia, in modelli murini di gravidanza è stato dimostrato che il blocco della via del segnale PD-L1 compromette la tolleranza del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano un rischio potenziale, ovvero, che la somministrazione di pembrolizumab durante la gravidanza, sulla base del suo meccanismo di azione, può causare danni fetali, compreso un aumento del tasso di aborti o di nati morti. È nota la capacità delle immunoglobuline umane G4 (IgG4) di attraversare la barriera placentare; pertanto, essendo una IgG4, pembrolizumab può essere potenzialmente trasmesso dalla madre al feto che si sta sviluppando. Pembrolizumab non deve essere usato durante la gravidanza, tranne che in presenza di condizioni cliniche della donna che ne richiedano la somministrazione.

Allattamento

Non è noto se pembrolizumab sia escreto nel latte materno. Poiché è noto che gli anticorpi possono essere escreti nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con pembrolizumab deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con pembrolizumab per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sui possibili effetti di pembrolizumab sulla fertilità. Sulla base di studi di tossicità a dose ripetuta, a 1 mese e a 6 mesi, nelle scimmie non sono stati riscontrati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pembrolizumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti in terapia con pembrolizumab sono stati riportati capogiro e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Pembrolizumab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-mediate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si sono risolte dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica o la sospensione di pembrolizumab (vedere di seguito "Descrizione di reazioni avverse selezionate"). Le frequenze incluse di seguito e nella Tabella 2 sono basate su tutte le reazioni avverse al farmaco riportate, indipendentemente dalla valutazione della causalità da parte dello sperimentatore.

Formulazione sottocutanea

Il profilo di sicurezza di KEYTRUDA soluzione iniettabile in associazione a chemioterapia con una doppietta a base di platino (valutato su 126 pazienti trattati con la formulazione per via endovenosa e 251 pazienti trattati con la formulazione per via sottocutanea) è stato complessivamente coerente con il profilo di sicurezza noto di pembrolizumab per via endovenosa in associazione a chemioterapia, con una reazione avversa aggiuntiva rappresentata da reazioni in sede di iniezione (2,4% nel braccio pembrolizumab per via sottocutanea), tutte di Grado 1.

Pembrolizumab in monoterapia (vedere paragrafo 4.2)

La sicurezza di pembrolizumab per via endovenosa in monoterapia è stata valutata in studi clinici su 7 631 pazienti con diversi tipi di tumore e trattati con quattro regimi posologici (2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane, 200 mg ogni 3 settimane o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane). In questa popolazione di pazienti, la mediana del tempo di osservazione è stata di 8,5 mesi (range: da 1 giorno a 39 mesi) e le reazioni avverse più frequenti, in seguito alla somministrazione di pembrolizumab, sono state stanchezza (31%), diarrea (22%) e nausea (20%). La maggior parte delle reazioni avverse riferite nella monoterapia era di Grado 1 o 2. Le reazioni avverse più gravi sono state reazioni avverse immuno-mediate e reazioni severe correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4). Le incidenze delle reazioni avverse immuno-mediate erano del 37% di tutti i Gradi e del 9% di Gradi 3-5 nel *setting* adiuvante con pembrolizumab in monoterapia e del 25% di tutti i Gradi e del 6% di Gradi 3-5 nel *setting* metastatico. Non sono state identificate nuove reazioni avverse immuno-mediate nel *setting* adiuvante.

Pembrolizumab in associazione a chemioterapia, a radioterapia (RT) o a chemioradioterapia (CRT) (vedere paragrafo 4.2)

Quando pembrolizumab è somministrato in associazione, fare riferimento al RCP dei rispettivi componenti della terapia di associazione prima dell'inizio del trattamento.

La sicurezza di pembrolizumab in associazione a chemioterapia, a RT o a CRT è stata valutata in studi clinici su 6 695 pazienti con diversi tipi di tumore che avevano ricevuto 200 mg, 2 mg/kg di peso

corporeo o 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane. In questa popolazione di pazienti, le reazioni avverse più frequenti sono state nausea (51%), anemia (50%), diarrea (35%), stanchezza (35%), stipsi (32%), vomito (27%), conta dei neutrofili diminuita (26%) e appetito ridotto (26%). Le incidenze di reazioni avverse di Grado 3-5 nei pazienti con NSCLC sono state del 69% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 61% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con HNSCC sono state dell'80% per la terapia di associazione con pembrolizumab (chemioterapia o RT con o senza chemioterapia) e del 79% per la chemioterapia più cetuximab o RT con o senza chemioterapia, nei pazienti con carcinoma dell'esofago sono state dell'86% per la terapia di associazione con pembrolizumab e dell'83% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con TNBC sono state dell'80% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 77% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con carcinoma della cervice sono state del 77% per la terapia di associazione con pembrolizumab (chemioterapia con o senza bevacizumab o in associazione a CRT) e del 71% per la chemioterapia con o senza bevacizumab o CRT da sola, nei pazienti con cancro dello stomaco sono state del 74% per la terapia di associazione con pembrolizumab (chemioterapia con o senza trastuzumab) e del 68% per la chemioterapia con o senza trastuzumab, nei pazienti con carcinoma delle vie biliari sono state dell'85% per la terapia di associazione con pembrolizumab e dell'84% per la chemioterapia da sola, nei pazienti con carcinoma dell'endometrio sono state del 59% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 46% per la chemioterapia da sola e nei pazienti con mesotelioma maligno della pleura sono state del 44% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 30% per la chemioterapia da sola.

Pembrolizumab in associazione all'inibitore della tirosinchinasi (tyrosine kinase inhibitor, TKI) (vedere paragrafo 4.2)

Quando pembrolizumab è somministrato in associazione ad axitinib o lenvatinib, fare riferimento al RCP di axitinib o lenvatinib prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulla sicurezza di lenvatinib relativa al RCC avanzato, vedere il RCP di Kispix e per il EC avanzato vedere il RCP di Lenvima. Per ulteriori informazioni sulla sicurezza di axitinib in caso di incremento dei livelli degli enzimi epatici vedere anche il paragrafo 4.4.

La sicurezza di pembrolizumab per via endovenosa in associazione ad axitinib o lenvatinib nel RCC avanzato e in associazione a lenvatinib nell'EC avanzato è stata valutata negli studi clinici su un totale di 1 456 pazienti con RCC avanzato o EC avanzato che avevano ricevuto 200 mg di pembrolizumab ogni 3 settimane con axitinib 5 mg due volte al giorno o lenvatinib 20 mg una volta al giorno, a seconda dei casi. In queste popolazioni di pazienti, le reazioni avverse più frequenti sono state diarrea (58%), ipertensione (54%), ipotiroidismo (46%), stanchezza (41%), appetito ridotto (40%), nausea (40%), artralgia (30%), vomito (28%), peso diminuito (28%), disfonia (28%), dolore addominale (28%), proteinuria (27%), eritrodissiestesia palmo-plantare (26%), eruzione cutanea (26%), stomatite (25%), stipsi (25%), dolore muscoloscheletrico (23%), cefalea (23%) e tosse (21%). Le reazioni avverse di Grado 3-5 nei pazienti con RCC sono state dell'80% per pembrolizumab in associazione ad axitinib o lenvatinib e del 71% per sunitinib da solo. Nei pazienti con EC, le reazioni avverse di Grado 3-5 sono state dell'89% per pembrolizumab in associazione a lenvatinib e del 73% per la chemioterapia da sola.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici con pembrolizumab per via endovenosa in monoterapia o in associazione a chemioterapia, a RT o a CRT o ad altri medicinali antitumorali o riportate nell'uso successivo all'immissione in commercio di pembrolizumab, sono elencate nella Tabella 2. Tali reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse note che si verificano con pembrolizumab o con i componenti della terapia di associazione somministrati singolarmente possono manifestarsi durante il trattamento in associazione a questi medicinali, anche se tali reazioni non sono state riportate negli studi clinici con la terapia di associazione.

Per ulteriori informazioni sulla sicurezza di pembrolizumab somministrato in associazione, fare riferimento al RCP dei rispettivi componenti della terapia di associazione.

Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con pembrolizumab[†]

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune			infezione delle vie urinarie
Comune	infezione polmonare	infezione polmonare	infezione polmonare
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune	anemia	anemia, neutropenia, trombocitopenia	anemia
Comune	trombocitopenia, neutropenia, linfopenia	neutropenia febbrile, leucopenia, linfopenia	neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia
Non comune	leucopenia, trombocitopenia immune, eosinofilia	anemia emolitica*, eosinofilia	eosinofilia
Raro	anemia emolitica*, linfocitopenia emofagocitica, aplasia specifica della serie rossa	trombocitopenia immune	
Disturbi del sistema immunitario			
Comune	reazione correlata a infusione*	reazione correlata a infusione*	reazione correlata a infusione*
Non comune	sarcoidosi*		
Raro		sarcoidosi	
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido		
Patologie endocrine			
Molto comune	ipotiroidismo*	ipotiroidismo*	ipotiroidismo
Comune	ipertiroidismo	insufficienza surrenalica*, ipertiroidismo*, tiroidite*	insufficienza surrenalica*, ipertiroidismo, tiroidite*
Non comune	insufficienza surrenalica*, ipofisite*, tiroidite*	ipofisite*	ipofisite*
Raro	ipoparatiroidismo	ipoparatiroidismo	ipoparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune	appetito ridotto	ipokaliemia, appetito ridotto	appetito ridotto
Comune	iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia	iponatriemia, ipocalcemia	iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia
Non comune	diabete mellito di tipo 1*	diabete mellito di tipo 1*	diabete mellito di tipo 1*
Disturbi psichiatrici			
Molto comune		insonnia	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Comune	insonnia		insonnia
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	cefalea	neuropatia periferica, cefalea	cefalea, disgeusia
Comune	capogiro, neuropatia periferica, letargia, disgeusia	capogiro, disgeusia	capogiro, neuropatia periferica, letargia
Non comune	sindrome miastenica*, epilessia	encefalite*, epilessia, letargia	sindrome miastenica*, encefalite*
Raro	sindrome di Guillain-Barré*, encefalite*, mielite*, neurite ottica, meningite (asettica)*	sindrome miastenica*, sindrome di Guillain-Barré*, mielite, neurite ottica, meningite (asettica)	neurite ottica
Patologie dell'occhio			
Comune	occhio secco	occhio secco	occhio secco
Non comune	uveite*	uveite*	uveite*
Raro	sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada		sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada
Patologie cardiache			
Comune	aritmia cardiaca [†] (compresa fibrillazione atriale)	aritmia cardiaca [†] (compresa fibrillazione atriale)	aritmia cardiaca [†] (compresa fibrillazione atriale)
Non comune	miocardite, pericardite*, versamento pericardico	miocardite*, pericardite*, versamento pericardico	miocardite, versamento pericardico
Patologie vascolari			
Molto comune			ipertensione
Comune	ipertensione	ipertensione	
Non comune		vasculite*	vasculite*
Raro	vasculite*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	dispnea, tosse	dispnea, tosse	dispnea, tosse
Comune	polmonite*	polmonite*	polmonite*
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	diarrea, dolore addominale*, nausea, vomito, stipsi	diarrea, nausea, vomito, dolore addominale*, stipsi	diarrea, dolore addominale*, nausea, vomito, stipsi
Comune	colite*, bocca secca	colite*, gastrite*, bocca secca	colite*, pancreatite*, gastrite*, bocca secca
Non comune	pancreatite*, gastrite*, ulcerazione gastrointestinale*	pancreatite*, ulcerazione gastrointestinale*	ulcerazione gastrointestinale*
Raro	insufficienza esocrina pancreatica, perforazione dell'intestino tenue, malattia celiaca	insufficienza esocrina pancreatica, perforazione dell'intestino tenue, malattia celiaca	perforazione dell'intestino tenue

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Non nota			insufficienza esocrina pancreatica, malattia celiaca
Patologie epatobiliari			
Comune	epatite*	epatite*	epatite*
Raro	colangite sclerosante	colangite sclerosante*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	prurito*, eruzione cutanea*	eruzione cutanea*, alopecia, prurito*	eruzione cutanea*, prurito*
Comune	reazioni cutanee severe*, eritema, dermatite, cute secca, vitiligine*, eczema, alopecia, dermatite acneiforme	reazioni cutanee severe*, eritema, dermatite, cute secca, dermatite acneiforme, eczema	reazioni cutanee severe*, dermatite, cute secca, eritema, dermatite acneiforme, alopecia
Non comune	psoriasi, cheratosi lichenoidale*, papula, cambiamento del colore dei capelli	psoriasi, cheratosi lichenoidale*, vitiligine*, papula	eczema, cheratosi lichenoidale*, psoriasi, vitiligine*, papula, cambiamento del colore dei capelli
Raro	sindrome di Stevens-Johnson, eritema nodoso, necrolisi epidermica tossica	sindrome di Stevens-Johnson, eritema nodoso, cambiamento del colore dei capelli	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	dolore muscoloscheletrico*, artralgia	dolore muscoloscheletrico*, artralgia	artralgia, dolore muscoloscheletrico*, miosite*, dolore a un arto
Comune	miosite*, dolore a un arto, artrite*	miosite*, dolore a un arto, artrite*	artrite*
Non comune	tenosinovite*	tenosinovite*	tenosinovite*
Raro	sindrome di Sjögren	sindrome di Sjögren	sindrome di Sjögren
Patologie renali e urinarie			
Comune		danno renale acuto	nefrite*
Non comune	nefrite*	nefrite*, cistite non infettiva	
Raro	cistite non infettiva		cistite non infettiva
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	stanchezza, astenia, edema*, piressia	stanchezza, astenia, piressia, edema*	stanchezza, astenia, edema*, piressia
Comune	malattia simil-influenzale, brividi	malattia simil-influenzale, brividi, reazione in sede di iniezione [§]	malattia simil-influenzale, brividi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Esami diagnostici			
Molto comune		alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata	lipasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, creatinina ematica aumentata
Comune	alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, ipercalcemia, bilirubina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata	bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, ipercalcemia	amilasi aumentata, bilirubina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, ipercalcemia
Non comune	amilasi aumentata	amilasi aumentata	

[†]Le frequenze delle reazioni avverse presentate nella Tabella 2 possono non essere completamente attribuibili a pembrolizumab da solo, ma possono includere il contributo della malattia di base o di altri medicinali usati in associazione.

[‡]In base ad una ricerca standard che comprende bradiaritmie e tachiaritmie.

[§]Segnalato in uno studio al di fuori del *dataset* aggregato (relativo all'iniezione sottocutanea). La frequenza si basa sull'esposizione a KEYTRUDA soluzione iniettabile nello studio MK-3475A-D77 e include reazione in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, emorragia in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione e dolore in sede di iniezione.

*I termini seguenti rappresentano un gruppo di eventi correlati che descrivono una condizione medica anziché un singolo evento:

- anemia emolitica (anemia emolitica autoimmune e anemia emolitica Coombs negativa)
- reazione correlata a infusione (ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica, reazione anafilattoide, ipersensibilità, reazione di ipersensibilità correlata a infusione, sindrome da rilascio di citochine e malattia da siero)
- sarcoidosi (sarcoidosi cutanea e sarcoidosi del polmone)
- ipotiroidismo (mixedema, ipotiroidismo immuno-mediato e ipotiroidismo autoimmune)
- insufficienza surrenalica (malattia di Addison, insufficienza corticosurrenalica acuta, insufficienza corticosurrenalica secondaria e insufficienza surrenalica primitiva)
- tiroidite (tiroidite autoimmune, tiroidite silente, disturbo della tiroide, tiroidite acuta e tiroidite immuno-mediata)
- ipertiroidismo (malattia di Graves)
- ipofisite (ipopituitarismo e ipofisite linfocitica)
- diabete mellito di tipo 1 (chetoacidosi diabetica)
- sindrome miastenica (miastenia grave, inclusa esacerbazione)
- encefalite (encefalite autoimmune e encefalite non infettiva)
- sindrome di Guillain Barré (neuropatia assonale e polineuropatia demielinizzante)
- mielite (inclusa mielite trasversa)
- meningite asettica (meningite e meningite non infettiva)
- uveite (corioretinite, irite e iridociclite)
- miocardite (miocardite autoimmune)
- pericardite (pericardite autoimmune, pleuropericardite e miopericardite)
- vasculite (vasculite del sistema nervoso centrale, aortite e arterite a cellule giganti)
- polmonite (malattia polmonare interstiziale, polmonite in via di organizzazione, polmonite immuno-mediata, malattia polmonare immuno-mediata e malattia polmonare autoimmune)
- dolore addominale (fastidio addominale, dolore addominale superiore e dolore addominale inferiore)
- colite (colite microscopica, enterocolite, enterocolite emorragica, colite autoimmune e enterocolite immuno-mediata)
- gastrite (gastrite erosiva, gastrite emorragica e gastrite immuno-mediata)
- pancreatite (pancreatite autoimmune, pancreatite acuta e pancreatite immuno-mediata)
- ulcerazione gastrointestinale (ulcera gastrica e ulcera duodenale)
- epatite (epatite autoimmune, epatite immuno-mediata, danno epatico da farmaci ed epatite acuta)

- colangite sclerosante (colangite immuno-mediata)
- prurito (orticaria, orticaria papulosa e prurito genitale)
- eruzione cutanea (esantema eritematoso, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare ed eruzione cutanea genitale)
- reazioni cutanee severe (eruzione esfoliativa, pemfigo e manifestazioni di Grado ≥ 3 delle seguenti condizioni: vasculite cutanea, dermatite bollosa, dermatite esfoliativa, dermatite esfoliativa generalizzata, eritema multiforme, lichen planus, lichen planus orale, pemfigoide, prurito, prurito genitale, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculo papulare, eruzione cutanea pruriginosa, esantema pustoloso, necrosi cutanea e eruzione cutanea tossica)
- vitiligine (depigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea e ipopigmentazione della palpebra)
- cheratosi lichenoidale (lichen planus e lichen sclerosus)
- dolore muscoloscheletrico (fastidio muscoloscheletrico, dolore dorsale, rigidità muscoloscheletrica, dolore toracico muscoloscheletrico e torcicollo)
- miosite (mialgia, miopatia, miosite necrotizzante, polimialgia reumatica e rabdomiolisi)
- artrite (tumefazione articolare, poliartrite, versamento articolare, artrite autoimmune e artrite immuno-mediata)
- tenosinovite (tendinite, sinovite e dolore tendineo)
- nefrite (nefrite autoimmune, nefrite immuno-mediata, nefrite tubulo-interstiziale e insufficienza renale, insufficienza renale acuta o danno renale acuto con evidenza di nefrite, sindrome nefrosica, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranosa e glomerulonefrite acuta)
- edema (edema periferico, edema generalizzato, sovraccarico di liquidi, ritenzione di liquidi, edema delle palpebre ed edema delle labbra, edema della faccia, edema localizzato ed edema periorbitale)

Pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin (vedere paragrafo 4.2)

Quando pembrolizumab è somministrato in associazione a enfortumab vedotin, fare riferimento al RCP di enfortumab vedotin prima di iniziare il trattamento.

La sicurezza di pembrolizumab per via endovenosa in associazione a enfortumab vedotin è stata valutata su 564 pazienti con carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico che avevano ricevuto 200 mg di pembrolizumab al Giorno 1 ed enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni.

Complessivamente, è stato osservato che l'incidenza delle reazioni avverse per pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin è maggiore rispetto a quella per pembrolizumab in monoterapia, riflettendo il contributo di enfortumab vedotin e la durata maggiore del trattamento della terapia di associazione.

Le reazioni avverse sono state generalmente simili a quelle osservate nei pazienti trattati con pembrolizumab o enfortumab vedotin in monoterapia. L'incidenza dell'eruzione cutanea maculo papulare di tutti i Gradi è stata del 36% (10% di Gradi 3-4), che è superiore rispetto a quella osservata con pembrolizumab in monoterapia.

In generale, le frequenze delle reazioni avverse sono state superiori nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto a quelli di età < 65 anni, in particolare per le reazioni avverse gravi (rispettivamente 56,3% e 35,3%) e per le reazioni di Grado ≥ 3 (rispettivamente 80,3% e 64,2%), simile a quanto osservato con la chemioterapia di confronto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

I dati per le seguenti reazioni avverse immuno-mediate sono basati su pazienti che, negli studi clinici, hanno ricevuto pembrolizumab per via endovenosa secondo quattro diversi regimi posologici (2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane, 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane o 200 mg ogni 3 settimane) (vedere paragrafo 5.1). Le linee guida per la gestione di queste reazioni avverse sono descritte nel paragrafo 4.4.

Reazioni avverse immuno-mediate (vedere paragrafo 4.4)

Polmonite immuno-mediata

La polmonite si è manifestata in 324 pazienti (4,2%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) e 9 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della polmonite è stato di 3,9 mesi (range: da 2 giorni a 27,2 mesi). La durata mediana è stata di 2,0 mesi (range: da 1 giorno a 51,0+ mesi). La polmonite si è manifestata più frequentemente in pazienti con un'anamnesi di precedente radioterapia sul torace (8,1%), rispetto a pazienti che non hanno ricevuto precedente radioterapia sul torace (3,9%). La polmonite ha portato

all'interruzione di pembrolizumab in 131 pazienti (1,7%). In 196 pazienti la polmonite si è risolta, in 6 casi con sequele.

La polmonite si è manifestata in 230 pazienti (6,1%) con NSCLC, con casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) e 10 (0,3%). La polmonite si è manifestata nell'8,9% dei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con un'anamnesi di precedente radioterapia sul torace. Nei pazienti affetti da cHL, l'incidenza di polmonite (tutti i Gradi) variava dal 5,2% al 10,8% per i pazienti affetti da cHL rispettivamente nello studio KEYNOTE-087 (n=210) e nello studio KEYNOTE-204 (n=148).

Colite immuno-mediata

La colite si è manifestata in 158 pazienti (2,1%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 49 (0,6%), 82 (1,1%) e 6 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della colite è stato di 4,3 mesi (range: da 2 giorni a 24,3 mesi). La durata mediana è stata di 1,1 mese (range: da 1 giorno a 45,2 mesi). La colite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 48 pazienti (0,6%). In 132 pazienti la colite si è risolta, in 2 casi con sequele. Nei pazienti con CRC in trattamento con pembrolizumab in monoterapia (n=153), l'incidenza di colite è stata del 6,5% (tutti i Gradi), 2,0% di Grado 3 e 1,3% di Grado 4.

Epatite immuno-mediata

L'epatite si è manifestata in 80 pazienti (1,0%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 12 (0,2%), 55 (0,7%) e 8 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'epatite è stato di 3,5 mesi (range: da 8 giorni a 26,3 mesi). La durata mediana è stata di 1,3 mesi (range: da 1 giorno a 29,0+ mesi). L'epatite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 37 pazienti (0,5%). In 60 pazienti l'epatite si è risolta.

Nefrite immuno-mediata

La nefrite si è manifestata in 37 pazienti (0,5%) in terapia con pembrolizumab in monoterapia, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 11 (0,1%), 19 (0,2%) e 2 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della nefrite è stato di 4,2 mesi (range: da 12 giorni a 21,4 mesi). La durata mediana è stata di 3,3 mesi (range: da 6 giorni a 28,2+ mesi). La nefrite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 17 pazienti (0,2%). La nefrite si è risolta in 25 pazienti, in 5 casi con sequele. In pazienti con NSCLC non squamoso trattati con pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino (n=488), l'incidenza di nefrite è stata del 1,4% (tutti i Gradi), 0,8% di Grado 3 e 0,4% di Grado 4.

Endocrinopatie immuno-mediate

L'insufficienza surrenalica si è manifestata in 74 (1,0%) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 34 (0,4%), 31 (0,4%) e 4 (0,1%). Il tempo mediano di insorgenza dell'insufficienza surrenalica è stato di 5,4 mesi (range: da 1 giorno a 23,7 mesi). La durata mediana non è stata raggiunta (range: da 3 giorni a 40,1+ mesi). L'insufficienza surrenalica ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 13 pazienti (0,2%). In 28 pazienti l'insufficienza surrenalica si è risolta, in 11 casi con sequele.

L'ipofisite si è manifestata in 52 pazienti (0,7%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 23 (0,3%), 24 (0,3%) e 1 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipofisite è stato di 5,9 mesi (range: da 1 giorno a 17,7 mesi). La durata mediana è stata di 3,6 mesi (range: da 3 giorni a 48,1+ mesi). L'ipofisite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 14 pazienti (0,2%). In 23 pazienti l'ipofisite si è risolta, in 8 casi con sequele.

L'ipertiroidismo si è manifestato in 394 pazienti (5,2%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 108 (1,4%) e 9 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipertiroidismo è stato di 1,4 mesi (range: da 1 giorno a 23,2 mesi), e la durata mediana è stata di 1,6 mesi (range: da 4 giorni a 43,1+ mesi). L'ipertiroidismo ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 4 pazienti (0,1%). In 326 pazienti (82,7%) l'ipertiroidismo si è risolto, in 11 casi con sequele. In pazienti con melanoma, NSCLC e RCC trattati con pembrolizumab in monoterapia nel

setting adiuvante (n=2 060), l'incidenza di ipertiroidismo è stata dell'11,0%, la maggior parte dei quali di Grado 1 o 2.

L'ipotiroidismo si è manifestato in 939 pazienti (12,3%) in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 687 (9,0%) e 8 (0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipotiroidismo è stato di 3,4 mesi (range: da 1 giorno a 25,9 mesi). La durata mediana non è stata raggiunta (range: da 2 giorni a 63,0+ mesi). L'ipotiroidismo ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 6 pazienti (0,1%). In 216 pazienti (23,0%) l'ipotiroidismo si è risolto, in 16 casi con sequele. In pazienti affetti da cHL (n=389) l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 17% tutti di Grado 1 o 2. In pazienti con HNSCC ricorrente o metastatico trattati con pembrolizumab in monoterapia (n=909), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 16,1% (tutti i Gradi) con 0,3% di Grado 3. In pazienti con HNSCC ricorrente o metastatico trattati con pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-FU (n=276), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 15,2%, tutti di Grado 1 o 2. In pazienti con HNSCC localmente avanzato resecabile trattati con pembrolizumab come trattamento neoadiuvante e in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante per il trattamento adiuvante (n=361), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 24,7%, tutti eventi di Grado 1 o 2. In pazienti trattati con pembrolizumab in associazione ad axitinib o lenvatinib (n=1 456), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 46,2% (tutti i Gradi) con 0,8% di Grado 3 o 4. In pazienti con melanoma, NSCLC e RCC trattati con pembrolizumab in monoterapia nel *setting* adiuvante (n=2 060), l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 18,5%, la maggior parte dei quali di Grado 1 o 2.

Reazioni avverse cutanee immuno-mediate

Reazioni cutanee severe immuno-mediate si sono manifestate in 130 pazienti (1,7%) in terapia con pembrolizumab, inclusi casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) e 1 (< 0,1%) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza delle reazioni cutanee severe è stato di 2,8 mesi (range: da 2 giorni a 25,5 mesi). La durata mediana è stata di 1,9 mesi (range: da 1 giorno a 47,1+ mesi). Le reazioni cutanee severe hanno portato all'interruzione di pembrolizumab in 18 pazienti (0,2%). In 95 pazienti le reazioni cutanee severe si sono risolte, in 2 casi con sequele.

Sono stati osservati rari casi di SJS e TEN, alcuni dei quali ad esito fatale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Complicazioni di HSCT allogenico nel cHL

Dei 14 pazienti dello studio KEYNOTE-013 sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 6 pazienti hanno riportato GVHD acuta e 1 paziente ha riportato GVHD cronica, nessuna delle quali ad esito fatale. Due pazienti hanno manifestato VOD epatica, una delle quali ad esito fatale. Un paziente ha manifestato sindrome da attecchimento post-trapianto.

Dei 32 pazienti dello studio KEYNOTE-087 sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 16 pazienti hanno riportato GVHD acuta e 7 pazienti hanno riportato GVHD cronica, due delle quali ad esito fatale. Nessun paziente ha manifestato VOD epatica. Nessun paziente ha manifestato sindrome da attecchimento post-trapianto.

Dei 14 pazienti dello studio KEYNOTE-204 sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 8 pazienti hanno riportato GVHD acuta e 3 pazienti hanno riportato GVHD cronica, nessuna delle quali ad esito fatale. Nessun paziente ha manifestato VOD epatica. Un paziente ha manifestato sindrome da attecchimento post-trapianto.

Incremento dei valori degli enzimi epatici quando pembrolizumab viene associato ad axitinib nel RCC

In uno studio clinico in pazienti con RCC, precedentemente non trattati, in terapia con pembrolizumab in associazione ad axitinib, è stata osservata un'incidenza di ALT aumentata (20%) e AST aumentata (13%) di Grado 3 e 4 superiore rispetto a quella attesa. Il tempo mediano di insorgenza di ALT aumentata è stato di 2,3 mesi (range: da 7 giorni a 19,8 mesi). Nei pazienti con ALT ≥ 3 volte il LSN (Grado 2-4, n=116), l'ALT si è ridotta al Grado 0-1 nel 94% dei pazienti. Il 59% dei pazienti con ALT aumentata ha ricevuto corticosteroidi sistemici. Dei pazienti ristabiliti, 92 (84%) sono stati sottoposti a rechallenge con pembrolizumab (3%) o axitinib (31%) in monoterapia o in associazione

(50%). Di questi pazienti il 55% non ha avuto recidive di ALT > 3 volte il LSN e quei pazienti con recidiva di ALT > 3 volte il LSN, si sono tutti ristabiliti. Non ci sono stati eventi epatici di Grado 5.

Alterazioni dei valori di laboratorio

Nei pazienti trattati con pembrolizumab in monoterapia, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale ad un'alterazione dei valori di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 9,9% per linfociti diminuiti, 7,3% per sodio diminuito, 5,7% per emoglobina diminuita, 4,6% per glucosio aumentato, 4,5% per fosfato diminuito, 3,1% per ALT aumentata, 2,9% per AST aumentata, 2,6% per fosfatasi alcalina aumentata, 2,2% per potassio diminuito, 2,1% per neutrofili diminuiti, 1,7% per bilirubina aumentata, 1,7% per piastrine diminuite, 1,7% per potassio aumentato, 1,6% per calcio aumentato, 1,4% per albumina diminuita, 1,3% per calcio diminuito, 1,2% per creatinina aumentata, 0,8% per leucociti diminuiti, 0,8% per magnesio aumentato, 0,6% per glucosio diminuito, 0,2% per magnesio diminuito e 0,2% per sodio aumentato.

Nei pazienti trattati con pembrolizumab in associazione a chemioterapia, a RT o a CRT, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale ad un'alterazione dei valori di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 36,2% per neutrofili diminuiti, 31,9% per linfociti diminuiti, 23,7% per leucociti diminuiti, 20,3% per emoglobina diminuita, 11,8% per piastrine diminuite, 9,6% per sodio diminuito, 7,8% per potassio diminuito, 7,2% per fosfato diminuito, 5,5% per glucosio aumentato, 5,2% per ALT aumentata, 4,6% per AST aumentata, 3,4% per calcio diminuito, 3,0% per bilirubina aumentata, 3,0% per potassio aumentato, 2,9% per creatinina aumentata, 2,4% per fosfatasi alcalina aumentata, 2,2% per albumina diminuita, 1,6% per calcio aumentato, 0,8% per glucosio diminuito e 0,4% per sodio aumentato.

Nei pazienti trattati con pembrolizumab in associazione ad axitinib o lenvatinib, la percentuale di pazienti che ha manifestato una variazione dal basale ad un'alterazione dei valori di laboratorio di Grado 3 o 4 è stata la seguente: 23,0% per lipasi aumentata (non misurata in pazienti trattati con pembrolizumab e axitinib), 12,3% per linfociti diminuiti, 11,4% per sodio diminuito, 11,2% per amilasi aumentata, 11,2% per trigliceridi aumentati, 10,4% per ALT aumentata, 8,9% per AST aumentata, 7,8% per glucosio aumentato, 6,8% per fosfato diminuito, 6,1% per potassio diminuito, 5,1% per potassio aumentato, 4,5% per colesterolo aumentato, 4,4% per creatinina aumentata, 4,2% per emoglobina diminuita, 4,0% per neutrofili diminuiti, 3,1% per fosfatasi alcalina aumentata, 3,0% per piastrine diminuite, 2,8% per bilirubina aumentata, 2,2% per calcio diminuito, 2,2% per magnesio aumentato, 1,7% per leucociti diminuiti, 1,5% per magnesio diminuito, 1,5% per protrombina INR aumentata, 1,4% per glucosio diminuito, 1,2% per albumina diminuita, 1,0% per calcio aumentato, 0,4% per sodio aumentato e 0,1% per emoglobina aumentata.

Immunogenicità

In uno studio clinico su pazienti trattati con somministrazione per via sottocutanea di KEYTRUDA soluzione iniettabile 790 mg ogni 6 settimane o con somministrazione per via endovenosa di pembrolizumab 400 mg ogni 6 settimane, con una durata mediana del trattamento con pembrolizumab per via sottocutanea superiore a 6 mesi (range: da 1 giorno a 12,5 mesi), l'11,4% (3/211) dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-pembrolizumab emergenti in seguito al trattamento e lo 0,5% (1/211) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Nel braccio di pembrolizumab per via endovenosa, lo 0,9% (1/114) dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-pembrolizumab emergenti in seguito al trattamento e lo 0% (0/114) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti. Non c'è stata alcuna evidenza di un'alterazione del profilo farmacocinetico o di sicurezza con lo sviluppo di anticorpi anti-pembrolizumab o neutralizzanti pembrolizumab. Il profilo di immunogenicità di pembrolizumab per via sottocutanea è risultato coerente con il profilo noto di immunogenicità di pembrolizumab per via endovenosa.

L'incidenza di anticorpi anti-beraialuronidasi alfa ricombinante emergenti in seguito al trattamento è stata dell'1,5% (3/194) con bassi valori di titolo riportati per tutti i tre soggetti e nessuna concentrazione sistemica rilevabile di beraialuronidasi alfa ricombinante. Non è nota la rilevanza

clinica dello sviluppo di anticorpi anti-beraialuronidasi alfa ricombinante dopo il trattamento con pembrolizumab per via sottocutanea.

Popolazione pediatrica

Formulazione sottocutanea

La sicurezza di pembrolizumab soluzione iniettabile nei pazienti pediatrici non è stata stabilita negli studi clinici.

Formulazione endovenosa

La sicurezza di pembrolizumab in monoterapia è stata valutata nello studio di Fase I/II KEYNOTE-051 su 161 pazienti pediatrici di età compresa tra 9 mesi e 17 anni con melanoma avanzato, linfoma o tumore solido positivo a PD-L1 avanzato, recidivato o refrattario alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane. La popolazione affetta da cHL (n=22) comprendeva pazienti di età compresa tra 11 e 17 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici era generalmente simile a quello osservato negli adulti in trattamento con pembrolizumab. Le reazioni avverse più comuni (riportate in almeno il 20% dei pazienti pediatrici) erano ipertensione (33%), vomito (30%), cefalea (26%), dolore addominale (22%), anemia (21%), tosse (21%) e stipsi (20%). La maggior parte delle reazioni avverse riferite nella monoterapia era di Grado 1 o 2. Settantasei pazienti (47,2%) avevano 1 o più reazioni avverse di Grado da 3 a 5, di cui 5 (3,1%) pazienti avevano 1 o più reazioni avverse che hanno portato alla morte. Le frequenze sono basate su tutte le reazioni avverse al farmaco riportate, indipendentemente dalla valutazione della causalità da parte dello sperimentatore. Al momento non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine di pembrolizumab negli adolescenti, trattati nel *setting* adiuvante, con melanoma in Stadio IIB, IIC e III.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono informazioni sul sovradosaggio con pembrolizumab.

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente sorvegliati per la comparsa di segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un appropriato trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori di PD-1/PDL-1 (proteina di morte cellulare programmata 1/ligando 1). Codice ATC: L01FF02

KEYTRUDA soluzione iniettabile contiene il principio attivo pembrolizumab che fornisce l'effetto terapeutico di questo medicinale e beraialuronidasi alfa ricombinante (variante della ialuronidasi umana PH20), un enzima che degrada temporaneamente e localmente l'acido ialuronico. L'acido ialuronico è un polisaccaride presente nella matrice extracellulare del tessuto sottocutaneo. L'attività della beraialuronidasi alfa ricombinante migliora la dispersione e la permeazione, facilitando la somministrazione di medicinali co-somministrati per via sottocutanea.

Meccanismo d'azione

KEYTRUDA è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore

negativo dell'attività delle cellule T che ha dimostrato di essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. KEYTRUDA potenzia le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 a PD-L1 e PD-L2, che sono espressi sulle cellule che presentano l'antigene e possono essere espressi dai tumori o da altre cellule nel microambiente tumorale.

L'effetto antiangiogenico di lenvatinib (multi-TKI) in associazione all'effetto immunostimolante di pembrolizumab (anti-PD-1) determina un microambiente tumorale con una maggiore attivazione delle cellule T per aiutare a superare la resistenza primaria e acquisita all'immunoterapia e può migliorare le risposte tumorali rispetto a entrambi i singoli trattamenti. In modelli murini preclinici, PD-1 insieme agli inibitori TKI hanno dimostrato una attività antitumorale potenziata rispetto a entrambi i singoli agenti.

Efficacia e sicurezza clinica

Le dosi di pembrolizumab per via endovenosa di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane, 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane sono state valutate in studi clinici sul melanoma o NSCLC precedentemente trattato. Sulla base del modello e della simulazione delle relazioni dose/esposizione per l'efficacia e la sicurezza di pembrolizumab, non ci sono differenze clinicamente significative per l'efficacia o la sicurezza tra le dosi di 200 mg ogni 3 settimane, 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e 400 mg ogni 6 settimane per pembrolizumab per via endovenosa nei regimi di dosaggio approvati.

Le esposizioni derivanti dalle dosi di pembrolizumab per via sottocutanea di 790 mg ogni 6 settimane o 395 mg ogni 3 settimane rientrano nell'intervallo delle esposizioni delle dosi di pembrolizumab per via endovenosa.

Formulazione sottocutanea

Studio MK-3475A-D77

Lo studio MK-3475A-D77 è stato uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto e controllato attivamente, condotto per confrontare pembrolizumab per via sottocutanea con pembrolizumab per via endovenosa, entrambi in associazione a chemioterapia, in pazienti con NSCLC metastatico, squamoso o non squamoso, che non avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico per NSCLC metastatico e nei quali non erano presenti aberrazioni genomiche del tumore EGFR, ALK o ROS1. Lo studio MK-3475A-D77 è stato disegnato per valutare la non inferiorità dell' $AUC_{0-6 \text{ settimane}}$ al Ciclo 1 e della C_{trough} allo stato stazionario (Ciclo 3) di pembrolizumab per via sottocutanea rispetto a pembrolizumab per via endovenosa (endpoint primario). Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR), utilizzando i Criteri di Valutazione della Risposta nei Tumori Solidi ([RECIST], versione 1.1), e la sopravvivenza globale (OS).

I pazienti con malattia autoimmune che richiedevano una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento; una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia toracica con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base al performance status ECOG (0 vs. 1), all'istologia (squamosa vs. non-squamosa), all'espressione di PD-L1 TPS (< 50% vs. \geq 50%) e alla regione geografica (Asia orientale vs. Nord America/Europa occidentale/Australia/Nuova Zelanda vs. Resto del mondo).

I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere pembrolizumab 790 mg per via sottocutanea ogni 6 settimane in associazione a chemioterapia con doppietta a base di platino o pembrolizumab 400 mg per via endovenosa ogni 6 settimane in associazione a chemioterapia con doppietta a base di platino. I regimi chemioterapici basati sull'istologia sono i seguenti:

- NSCLC non-squamoso: pemetrexed 500 mg/m² e chemioterapia a base di platino (cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min) per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli, seguito da pemetrexed 500 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane.
- NSCLC squamoso: carboplatino AUC 6 mg/mL/min e un taxano (paclitaxel 200 mg/m² il Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni o nab-paclitaxel 100 mg/m² nei Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 21 giorni) per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli.

Il trattamento con pembrolizumab per via sottocutanea o pembrolizumab per via endovenosa è proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a un massimo di 18 cicli (circa 24 mesi). Il trattamento con pembrolizumab per via sottocutanea o per via endovenosa poteva essere ripreso in caso di progressione successiva della malattia e somministrato fino a un massimo di ulteriori 9 cicli (circa 1 anno). La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane fino alla Settimana 18, poi ogni 9 settimane fino alla Settimana 45 e a seguire ogni 12 settimane.

Tra i 377 pazienti dello Studio MK-3475A-D77 (251 pazienti nel braccio pembrolizumab per via sottocutanea e 126 pazienti nel braccio pembrolizumab per via endovenosa), le caratteristiche basali erano: età mediana di 65 anni (range: da 37 a 87); 53% di età pari o superiore a 65 anni e 14% di età pari o superiore a 75 anni; 71% di sesso maschile; 63% di etnia bianca, 29% di etnia asiatica, 3% di etnia nera, 4% multirazziali; 31% di etnia ispanica o latina; 35% e 65% con un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente. Il 19% dei pazienti aveva PD-L1 TPS $\geq 50\%$; il 34% aveva tumori con istologia squamosa e il 66% con istologia non-squamosa; il 9% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali.

Il tempo mediano per la somministrazione di pembrolizumab 790 mg per via sottocutanea è stato di 2 minuti (range: da 1 a 12 minuti).

Il tempo mediano di follow-up è stato di 8,6 mesi (range: da 0,2 a 16,4 mesi). Nella Tabella 3 sono riassunti i risultati di efficacia dell'ORR.

Tabella 3: Risultati di efficacia nello studio MK-3475A-D77

Endpoint	Pembrolizumab per via sottocutanea + Chemioterapia con doppietta a base di platino n=251	Pembrolizumab per via endovenosa + Chemioterapia con doppietta a base di platino n=126
Tasso di risposta obiettiva*		
ORR [†] % (IC 95%)	45,4% (39,1; 51,8)	42,1% (33,3; 51,2)
Differenza dell'ORR [‡] (IC 95%)	3,5% (-7,0; 13,7)	

* Analisi descrittiva

[†] In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta confermata completa o parziale

[‡] Braccio s.c. meno e.v.; in base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato

Formulazione endovenosa

Melanoma

KEYNOTE-006: studio controllato in pazienti con melanoma naïve al trattamento con ipilimumab

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-006, uno studio multicentrico, in aperto, controllato, di fase III per il trattamento del melanoma avanzato in pazienti che erano naïve a ipilimumab. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab a

una dose di 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 (n=279) o 3 settimane (n=277) o a ricevere ipilimumab 3 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane (n=278). Non era richiesto che i pazienti con melanoma con mutazione BRAF V600E avessero ricevuto una precedente terapia con un inibitore di BRAF.

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione della malattia. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita a 12 settimane, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 48 e a seguire ogni 12 settimane.

Degli 834 pazienti, il 60% era di sesso maschile, il 44% aveva un'età ≥ 65 anni (età mediana 62 anni [range: 18-89]) e il 98% era di etnia bianca. Il 65% dei pazienti aveva uno Stadío M1c, il 9% aveva un'anamnesi positiva per metastasi cerebrali, il 66% non aveva ricevuto precedente terapia e il 34% aveva ricevuto una precedente terapia. Il 31% aveva un Performance Status ECOG pari a 1, il 69% aveva un Performance Status ECOG pari a 0 e il 32% aveva valori di LDH elevati. Mutazioni di BRAF sono state riportate in 302 (36%) pazienti. Tra i pazienti il cui tumore presentava mutazione di BRAF, 139 (46%) erano stati precedentemente trattati con un inibitore di BRAF.

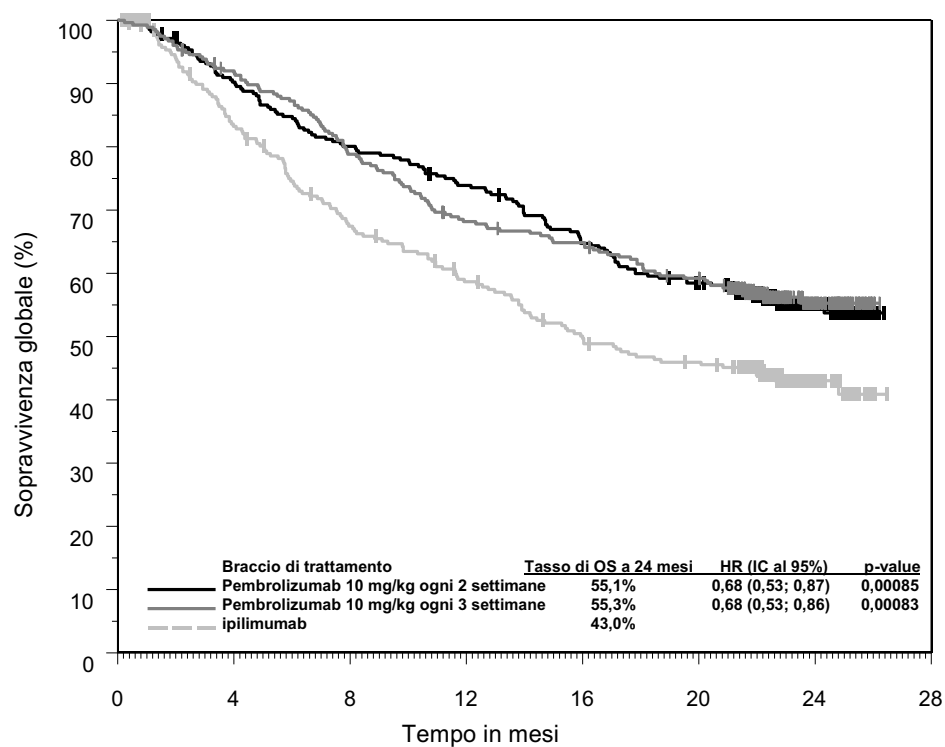
Gli outcome primari di efficacia erano la PFS valutata in base alla Integrated Radiology and Oncology Assessment [IRO] review utilizzando i criteri RECIST 1.1 e l'OS. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. La Tabella 4 riassume i principali risultati di efficacia nei pazienti naïve al trattamento con ipilimumab all'analisi finale effettuata dopo un minimo di 21 mesi di follow-up. Le Figure 1 e 2 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS in base ai risultati dell'analisi finale.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-006

Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane n=279	Ipilimumab 3 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=278
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-value [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	Non raggiunta (24; ND)	Non raggiunta (22; ND)	16 (14; 22)
PFS			
Numero (%) di pazienti con evento	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
p-value [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Migliore risposta obiettiva			
ORR % (IC 95%)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Risposta completa	13%	12%	5%
Risposta parziale	23%	25%	8%
Durata della risposta[‡]			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,0; 22,8+)	Non raggiunta (1,8; 22,8+)	Non raggiunta (1,1+; 23,8+)
% in corso a 18 mesi	68% [§]	71% [§]	70% [§]

- * Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a ipilimumab) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
† In base al log-rank test stratificato
‡ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale
§ In base alle stime di Kaplan-Meier
ND = non disponibile

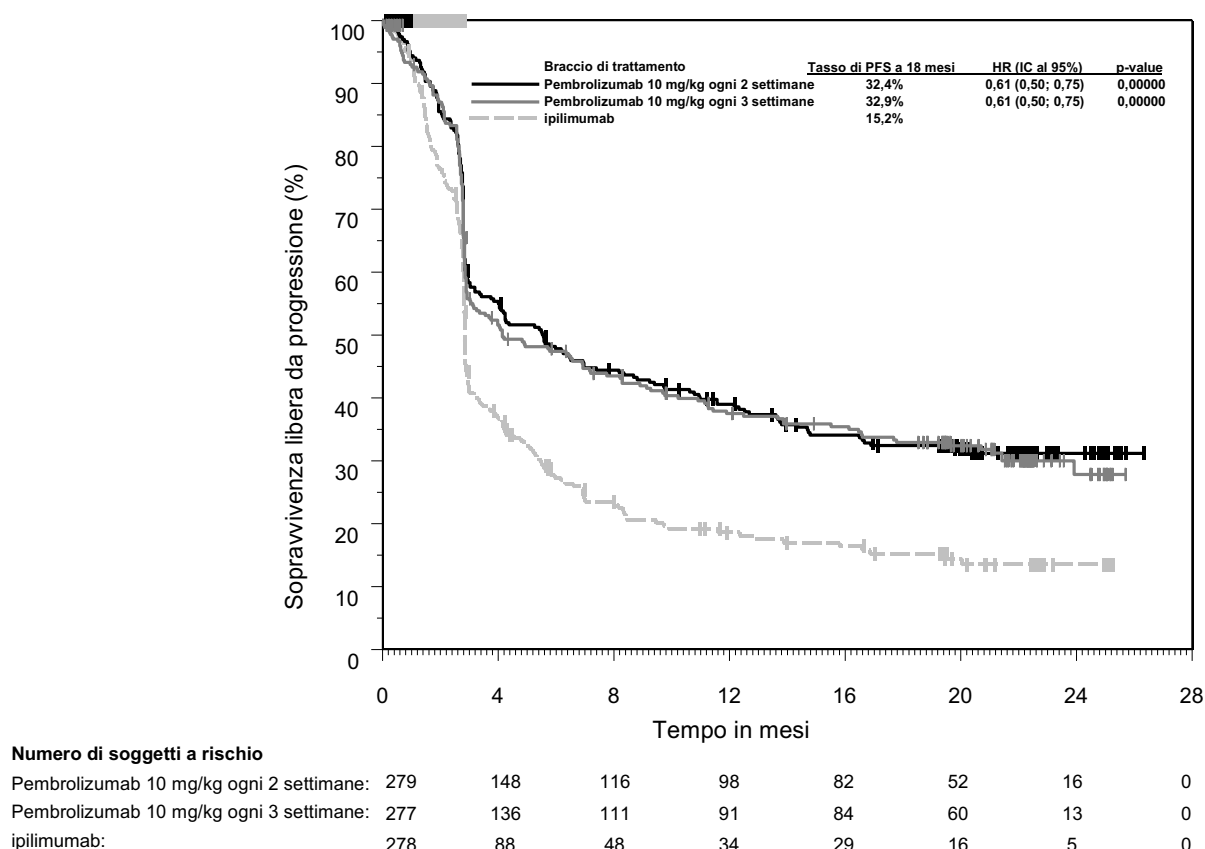
Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-006 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-006 (popolazione *intent-to-treat*)



KEYNOTE-002: studio controllato in pazienti con melanoma precedentemente trattati con ipilimumab

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-002, uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato per il trattamento del melanoma avanzato in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab e, in caso di mutazione BRAF V600, con un inibitore di BRAF o di MEK. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab a una dose di 2 (n=180) o 10 mg/kg di peso corporeo (n=181) ogni 3 settimane o a ricevere chemioterapia (n=179; dacarbazina, temozolomide, carboplatino, paclitaxel o carboplatino+paclitaxel). Lo studio ha escluso i pazienti affetti da malattia autoimmune o i pazienti in terapia con medicinali immunosoppressori; ulteriori criteri di esclusione erano un'anamnesi di reazioni avverse immuno-mediate gravi o potenzialmente pericolose per la vita causate dal trattamento con ipilimumab, definite come qualsiasi tossicità di Grado 4 o Grado 3 che abbia richiesto il trattamento con corticosteroidi (> 10 mg/die di prednisone o dose equivalente) per un periodo superiore alle 12 settimane; reazioni avverse in corso di Grado ≥ 2 causate dal precedente trattamento con ipilimumab; pregressa ipersensibilità severa ad altri anticorpi monoclonali; anamnesi di polmonite o malattia polmonare interstiziale; infezione da HIV, epatite B o epatite C e Performance Status ECOG ≥ 2 .

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Ai pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione. La valutazione del tumore è stata eseguita a 12 settimane, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 48, e a seguire ogni 12 settimane. I pazienti in trattamento con chemioterapia che presentavano progressione della malattia accertata con revisione indipendente dopo la prima valutazione di malattia programmata potevano passare all'altro braccio di trattamento (crossover) e ricevere in doppio cieco 2 mg/kg di peso corporeo o 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane.

Dei 540 pazienti, il 61% era di sesso maschile, il 43% aveva un'età ≥ 65 anni (età mediana 62 anni [range: 15-89]) e il 98% era di etnia bianca. L'82% aveva uno Stadio M1c, il 73% dei pazienti era stato sottoposto ad almeno due e il 32% a tre o più precedenti terapie sistemiche per il melanoma avanzato. Il 45% dei pazienti presentava un Performance Status ECOG pari a 1, il 40% aveva valori di LDH elevati e il 23% presentava tumore con una mutazione di BRAF.

Outcome primari di efficacia erano la PFS (Progression Free Survival) valutata in base alla IRO utilizzando i criteri RECIST versione 1.1 e l'OS (Overall Survival). Outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. La Tabella 5 riassume i principali risultati di efficacia all'analisi finale in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab e la Figura 3 presenta la curva di Kaplan-Meier per la PFS. Entrambi i bracci di pembrolizumab sono risultati superiori alla chemioterapia in termini di PFS, e non c'è stata alcuna differenza tra le dosi di pembrolizumab. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra pembrolizumab e la chemioterapia nell'analisi finale della OS che non è stata aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti del crossover. Dei pazienti randomizzati nel braccio con chemioterapia, il 55% ha effettuato il crossover e ha ricevuto successivamente il trattamento con pembrolizumab.

Tabella 5: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-002

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=180	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=181	Chemioterapia n=179
PFS			
Numero (%) di pazienti con evento	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
p-value†	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
p-value†	0,1173	0,0106‡	---
Mediana in mesi (IC 95%)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Migliore risposta obiettiva			
ORR % (IC 95%)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Risposta completa	3%	7%	0%
Risposta parziale	19%	20%	5%
Durata della risposta§			
Mediana in mesi (range)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Non raggiunta (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
% in corso a 12 mesi	73%¶	79%¶	0%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

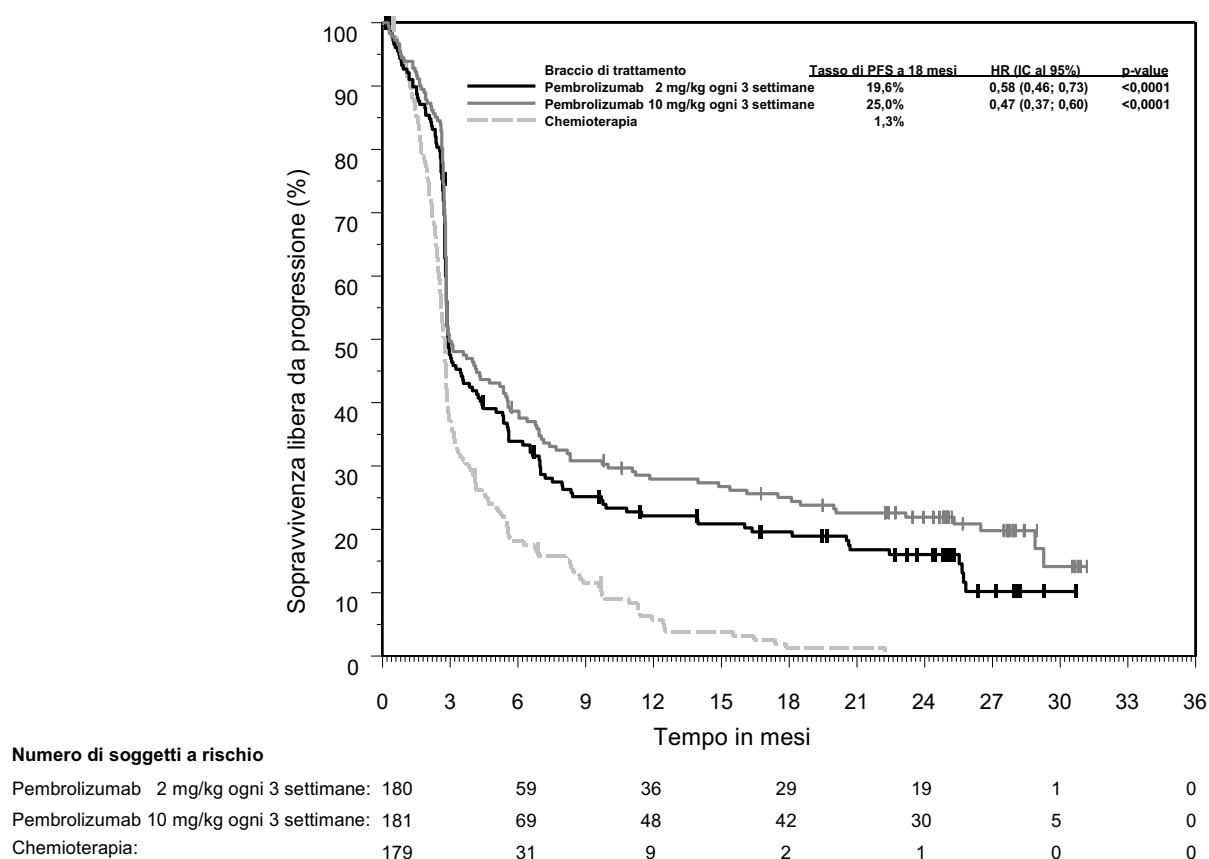
† In base al log-rank test stratificato

‡ Non statisticamente significativo dopo aggiustamento per molteplicità

§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale all'analisi finale

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-002 (popolazione *intent-to-treat*)



KEYNOTE-001: studio in aperto in pazienti con melanoma naïve e precedentemente trattati con ipilimumab

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab in pazienti con melanoma avanzato sono state valutate in uno studio non controllato, in aperto, KEYNOTE-001. L'efficacia è stata valutata in 276 pazienti appartenenti a due coorti definite, una che comprendeva pazienti precedentemente trattati con ipilimumab (e, in presenza di mutazione BRAF V600, con un inibitore di BRAF o di MEK) e l'altra che comprendeva pazienti naïve al trattamento con ipilimumab. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato al trattamento con pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane. I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Ai pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma di progressione. I criteri di esclusione erano simili a quelli dello studio KEYNOTE-002.

Degli 89 pazienti precedentemente trattati con ipilimumab che avevano ricevuto 2 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab, il 53% era di sesso maschile, il 33% di età ≥ 65 anni e l'età mediana era di 59 anni (range: 18-88). Tutti i pazienti tranne due erano di etnia bianca. L'84% dei pazienti presentava uno Stadio M1c e l'8% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali. Il 70% dei pazienti era stato sottoposto ad almeno due e il 35% a tre o più precedenti terapie sistemiche per il melanoma avanzato. Nel 13% della popolazione dello studio sono state riportate mutazioni di BRAF. Tutti i pazienti affetti da tumori con mutazione di BRAF erano stati precedentemente trattati con un inibitore di BRAF.

Dei 51 pazienti naïve al trattamento con ipilimumab che avevano ricevuto 2 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab, il 63% era di sesso maschile, il 35% di età ≥ 65 anni e l'età mediana era di 60 anni (range: 35-80). Tutti i pazienti tranne uno erano di etnia bianca. Il 63% dei pazienti aveva uno Stadio M1c e il 2% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali. Il 45% non era stato sottoposto in precedenza a terapia per il melanoma avanzato. In 20 (39%) pazienti sono state riportate mutazioni di

BRAF. Dei pazienti affetti da tumori con mutazione di BRAF, 10 (50%) erano stati precedentemente trattati con un inibitore di BRAF.

Outcome primario di efficacia era l'ORR (tasso di risposta globale) valutato mediante una revisione indipendente utilizzando i criteri RECIST 1.1. Outcome secondari di efficacia erano il tasso di controllo della malattia (DCR; che include risposta completa, risposta parziale e malattia stabile), la durata della risposta, PFS e OS. La risposta tumorale è stata valutata a intervalli di 12 settimane. La Tabella 6 riassume i principali risultati di efficacia nei pazienti precedentemente trattati o naïve al trattamento con ipilimumab, che avevano ricevuto pembrolizumab a una dose di 2 mg/kg di peso corporeo sulla base di un tempo minimo di follow-up di 30 mesi per tutti i pazienti.

Tabella 6: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-001

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti naïve al trattamento con ipilimumab n=51
Migliore risposta obiettiva* secondo IRO†		
ORR % (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Risposta completa	7%	12%
Risposta parziale	19%	24%
Tasso di controllo della malattia %‡	48%	49%
Durata della risposta§		
Mediana in mesi (range)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% in corso a 24 mesi¶	75%	71%
PFS		
Mediana in mesi (IC 95%)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Tasso di PFS a 12 mesi	34%	38%
OS		
Mediana in mesi (IC 95%)	18,9 (11; non disponibile)	28,0 (14; non disponibile)
Tasso di OS a 24 mesi	44%	56%

* Comprende pazienti che al basale non presentavano malattia misurabile in base a valutazioni radiologiche indipendenti

† IRO = Valutazione integrata radiologica e oncologica utilizzando i criteri RECIST 1.1

‡ In base alla migliore risposta di malattia stabile o in miglioramento

§ In base ai pazienti con risposta confermata da revisione indipendente, a partire dalla data della prima registrazione della risposta; n=23 per pazienti precedentemente trattati con ipilimumab; n=18 per pazienti naïve al trattamento con ipilimumab

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier

Nei pazienti precedentemente trattati con ipilimumab (n=84) e naïve al trattamento con ipilimumab (n=52) che avevano ricevuto 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane, i risultati erano simili a quelli osservati in pazienti trattati con 2 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab ogni 3 settimane.

Analisi di sottopopolazione

Stato della mutazione di BRAF nel melanoma

Un'analisi di sottogruppo in pazienti con BRAF wild type (n=414; 77%) o BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF (n=126; 23%) è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-002, come riassunto nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia secondo lo stato mutazionale di BRAF nello studio KEYNOTE-002

	BRAF wild type		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane (n=136)	Chemioterapia (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane (n=44)	Chemioterapia (n=42)
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Un'analisi di sottogruppo in pazienti con BRAF wild type (n=525; 63%), con BRAF mutato senza un precedente trattamento con inibitore di BRAF (n=163; 20%) e con BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF (n=139; 17%) è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-006, come riassunto nella Tabella 8.

Tabella 8: Risultati di efficacia secondo lo stato mutazionale di BRAF nello studio KEYNOTE-006

	BRAF wild type		BRAF mutato senza un precedente trattamento con inibitore di BRAF		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=52)
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a ipilimumab) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Stato di PD-L1 nel melanoma

Un'analisi di sottogruppo in pazienti che erano PD-L1 positivi (espressione di PD-L1 in $\geq 1\%$ delle cellule tumorali e immunitarie associate al tumore rispetto a tutte le cellule tumorali vitali – punteggio MEL) vs. pazienti che erano PD-L1 negativi è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-002. L'espressione di PD-L1 è stata valutata retrospettivamente tramite esame immunoistochimico (IHC) con l'anticorpo anti-PD-L1 22C3. Tra i pazienti valutabili per l'espressione

di PD-L1 (79%), 69% (n=294) erano PD-L1 positivi e 31% (n=134) erano PD-L1 negativi. La Tabella 9 riassume i risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1.

Tabella 9: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-002

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Chemioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Chemioterapia
	PD-L1 positivo		PD-L1 negativo	
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Un'analisi di sottogruppo in pazienti che erano PD-L1 positivi (n=671; 80%) vs. pazienti che erano PD-L1 negativi (n=150; 18%) è stata effettuata nell'ambito dell'analisi finale dello studio KEYNOTE-006. Tra i pazienti valutabili per l'espressione di PD-L1 (98%), 82% erano PD-L1 positivi e 18% erano PD-L1 negativi. La Tabella 10 riassume i risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1.

Tabella 10: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-006

Endpoint	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab
	PD-L1 positivo		PD-L1 negativo	
PFS Hazard ratio* (IC 95%)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
OS Hazard ratio* (IC 95%)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a ipilimumab) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

Melanoma oculare

In 20 soggetti con melanoma oculare inclusi nello studio KEYNOTE-001, non sono state riportate risposte obiettive; in 6 pazienti è stata riportata una stabilizzazione della malattia.

KEYNOTE-716: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con melanoma resecato in Stadio IIB o IIC

L'efficacia di pembrolizumab è stata valutata nel KEYNOTE-716, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo condotto su pazienti con melanoma resecato in Stadio IIB o IIC. Un totale di 976 pazienti è stato randomizzato (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni tre settimane (o la dose pediatrica [da 12 a 17 anni di età] di 2 mg/kg per via endovenosa [fino ad un massimo di 200 mg] ogni tre settimane (n=487) o placebo (n=489), fino ad un anno fino alla comparsa di recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata per Stadio T secondo l'ottava edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o da una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o da melanoma della mucosa o oculare. Non erano eleggibili i pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia per melanoma diversa dall'intervento

chirurgico. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio con immagini ogni sei mesi dalla randomizzazione fino al quarto anno, poi una volta all'anno dopo 5 anni dalla randomizzazione o fino alla comparsa di recidiva, a seconda di quale evento si fosse verificato prima.

Le caratteristiche basali dei 976 pazienti erano: età mediana di 61 anni (range: 16-87; 39% di età pari o superiore a 65 anni; 2 pazienti adolescenti [uno per braccio di trattamento]), il 60% di sesso maschile e PS ECOG pari a 0 (93%) e 1 (7%). Il 64% era in Stadio IIB e il 35% era in Stadio IIC.

L'outcome primario di efficacia era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS, *recurrence-free survival*) valutata dallo sperimentatore nell'intera popolazione, in cui la RFS è stata definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di insorgenza della prima recidiva (locale, regionale o metastasi a distanza) o decesso, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Gli outcome secondari erano la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS, *distant metastasis-free survival*) e l'OS nell'intera popolazione. L'OS non è stata formalmente valutata al momento di questa analisi. Lo studio, nella sua analisi *ad interim* pre-specificata, ha inizialmente dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della RFS (HR 0,65; IC 95% 0,46, 0,92; p-value = 0,00658) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo. I risultati provenienti dall'analisi finale pre-specificata della RFS a un follow-up mediano di 20,5 mesi sono riassunti nella Tabella 11. I risultati della RFS aggiornata a un follow-up mediano di 38,5 mesi sono stati coerenti con quelli dell'analisi finale della RFS per i pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo (HR 0,62; IC 95% 0,49, 0,79) (vedere Figura 4). Lo studio, nella sua analisi *ad interim* pre-specificata a un follow-up mediano di 26,9 mesi, ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della DMFS (HR 0,64; IC 95% 0,47, 0,88; p-value = 0,00292) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo. I risultati provenienti dall'analisi finale pre-specificata della DMFS a un follow-up mediano di 38,5 mesi sono riassunti nella Tabella 11 e nella Figura 5.

Tabella 11: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-716

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=487	Placebo n=489
RFS		
Numero (%) di pazienti con evento	72 (15%)	115 (24%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-value (log-rank stratificato)†	0,00046	
DMFS		
Numero (%) di pazienti con evento	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,44; 0,79)	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value nominale in base al log-rank test stratificato per Stadio T secondo l'ottava edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

NR = non raggiunto

Figura 4: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da recidiva per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-716 (popolazione *intent-to-treat*)

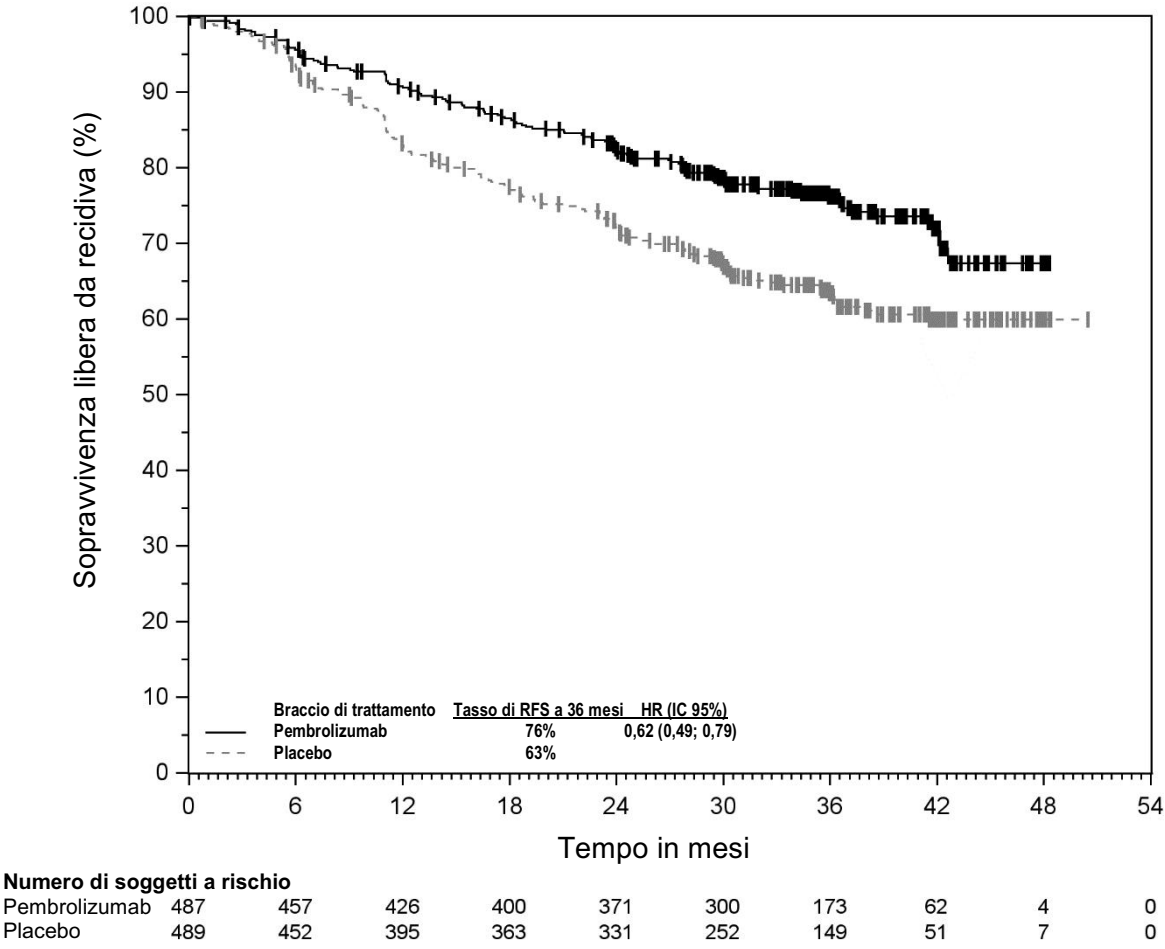
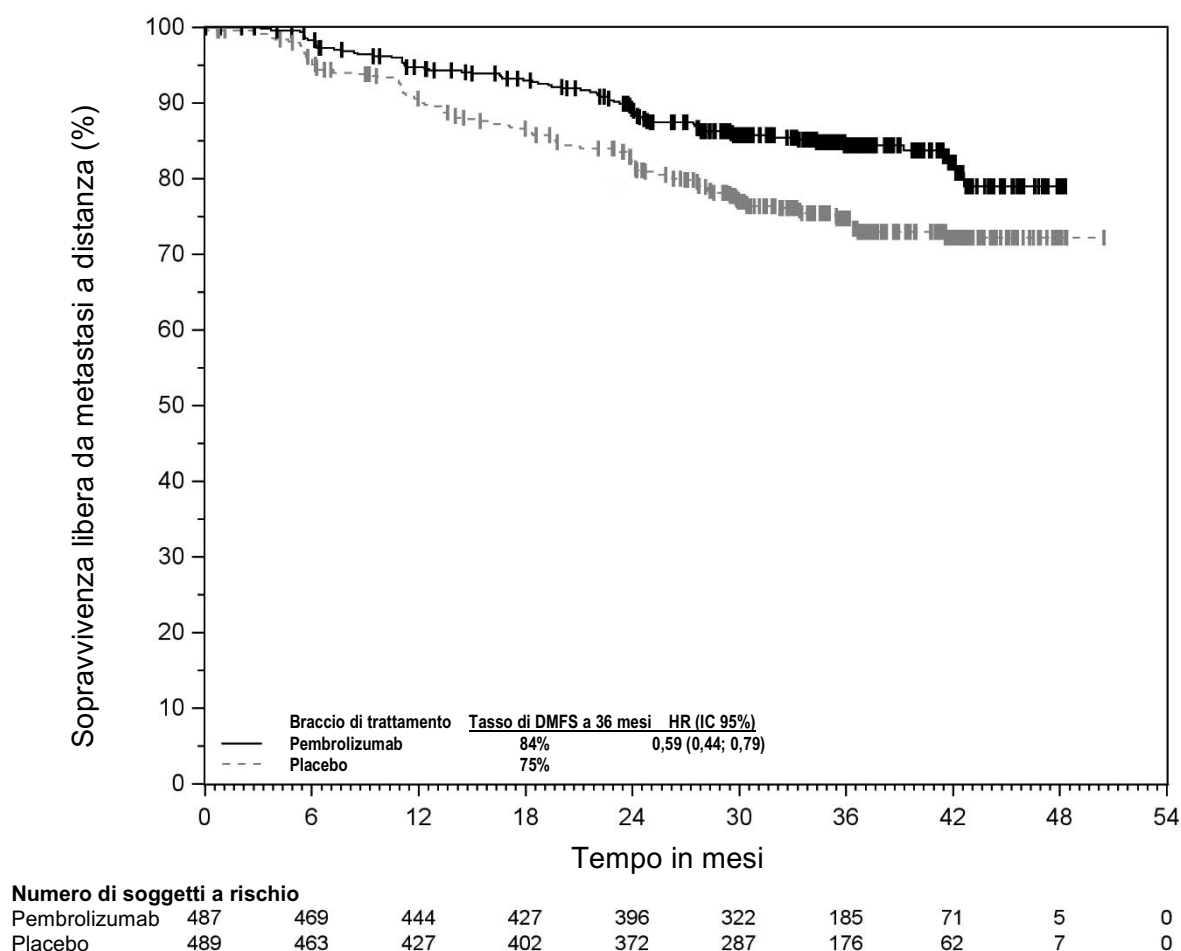


Figura 5: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da metastasi a distanza per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-716 (popolazione *intent-to-treat*)



KEYNOTE-054: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con melanoma completamente resecato in Stadio III

L'efficacia di pembrolizumab è stata valutata nel KEYNOTE-054, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo condotto su pazienti con melanoma completamente resecato in Stadio IIIA (metastasi dei linfonodi > 1 mm), IIIB o IIIC. Un totale di 1 019 pazienti adulti è stato randomizzato (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni tre settimane (n=514) o placebo (n=505), fino ad un anno, fino alla comparsa di recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata secondo la settima edizione dell'AJCC per Stadio (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 linfonodi positivi vs. IIIC linfonodi positivi ≥ 4) e per regione geografica (Nord America, paesi Europei, Australia e altri paesi designati). I pazienti dovevano essere stati sottoposti a dissezione linfonodale e, se indicato, a radioterapia entro 13 settimane prima dell'inizio del trattamento. Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o con melanoma della mucosa o oculare. Non erano eleggibili i pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia per melanoma diversa dall'intervento chirurgico o dall'interferone per melanomi primari spessi senza evidenza di coinvolgimento linfonodale. I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio ogni 12 settimane dopo la prima dose di pembrolizumab per i primi due anni, poi ogni 6 mesi da 3 a 5 anni e successivamente annualmente.

Le caratteristiche basali dei 1 019 pazienti erano: età mediana di 54 anni (il 25% di età pari o superiore a 65 anni), il 62% di sesso maschile e un PS ECOG pari a 0 (94%) e 1 (6%). Il 16% era allo Stadio IIIA, il 46% era allo Stadio IIIB, il 18% era allo Stadio IIIC (1-3 linfonodi positivi) e il 20% era allo Stadio IIIC (linfonodi positivi ≥ 4), il 50% era positivo alla mutazione BRAF V600 e il 44% era BRAF wild type. L'espressione di PD-L1 è stata testata retrospettivamente mediante esame IHC con l'anticorpo 22C3 anti PD-L1; l'84% dei pazienti presentava melanoma PD-L1 positivo (espressione di PD-L1 in $\geq 1\%$ delle cellule tumorali e immunitarie associate al tumore rispetto a tutte le cellule tumorali vitali). È stato usato lo stesso sistema di attribuzione del punteggio di quello utilizzato per il melanoma metastatico (punteggio MEL).

Gli outcome primari di efficacia erano la RFS valutata dallo sperimentatore nell'intera popolazione e nella popolazione con tumore PD-L1 positivo, in cui la RFS è stata definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di insorgenza della prima recidiva (locale, regionale o metastasi a distanza) o morte, a seconda di quale evento si fosse verificato prima. Gli outcome secondari erano la DMFS e l'OS nell'intera popolazione e nella popolazione con tumore PD-L1 positivo. L'OS non è stata formalmente valutata al momento di queste analisi. Lo studio ha inizialmente dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della RFS (HR 0,57; IC 98,4% 0,43, 0,74; p-value < 0,0001) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli nel braccio placebo nella sua analisi *ad interim* pre-specificata. I risultati di efficacia aggiornati con un tempo di follow-up di 45,5 mesi sono riassunti nella Tabella 12 e nelle Figure 6 e 7.

Tabella 12: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-054

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=514	Placebo n=505
RFS		
Numero (%) di pazienti con evento	203 (40%)	288 (57%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR	21,4 (16,3; 27,0)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Numero (%) di pazienti con evento	173 (34%)	245 (49%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR	40,0 (27,7; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,73)	
p-value (log-rank stratificato)	< 0,0001	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
NR = non raggiunto

Figura 6: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da recidiva per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-054 (popolazione *intent-to-treat*)

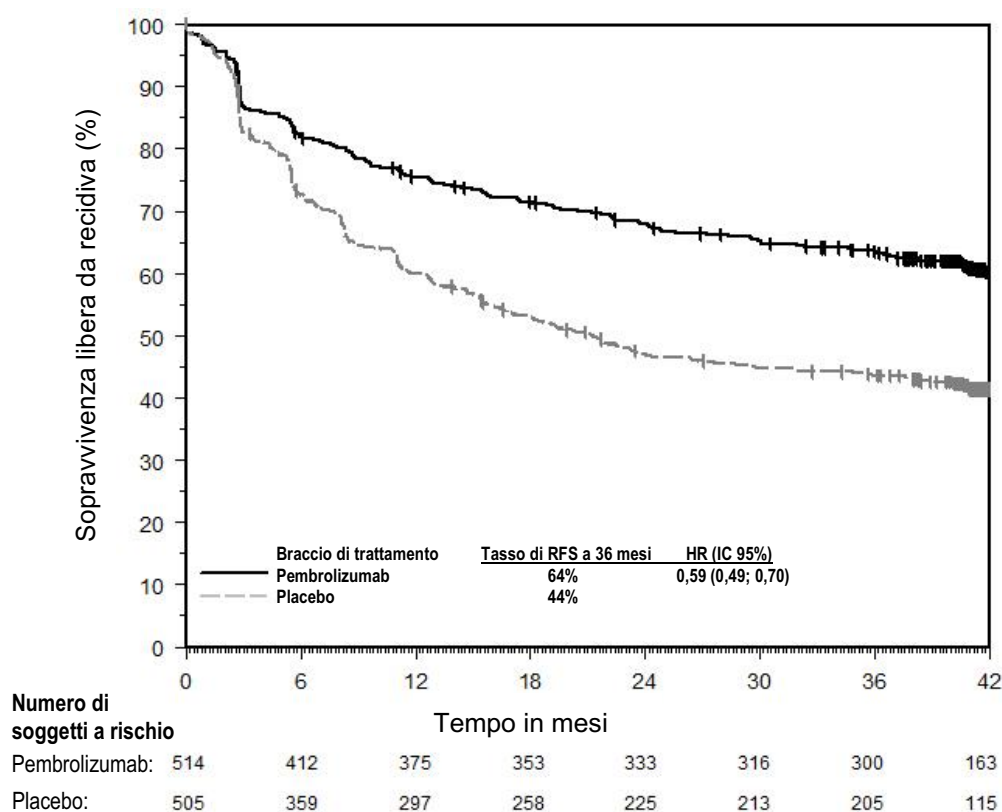
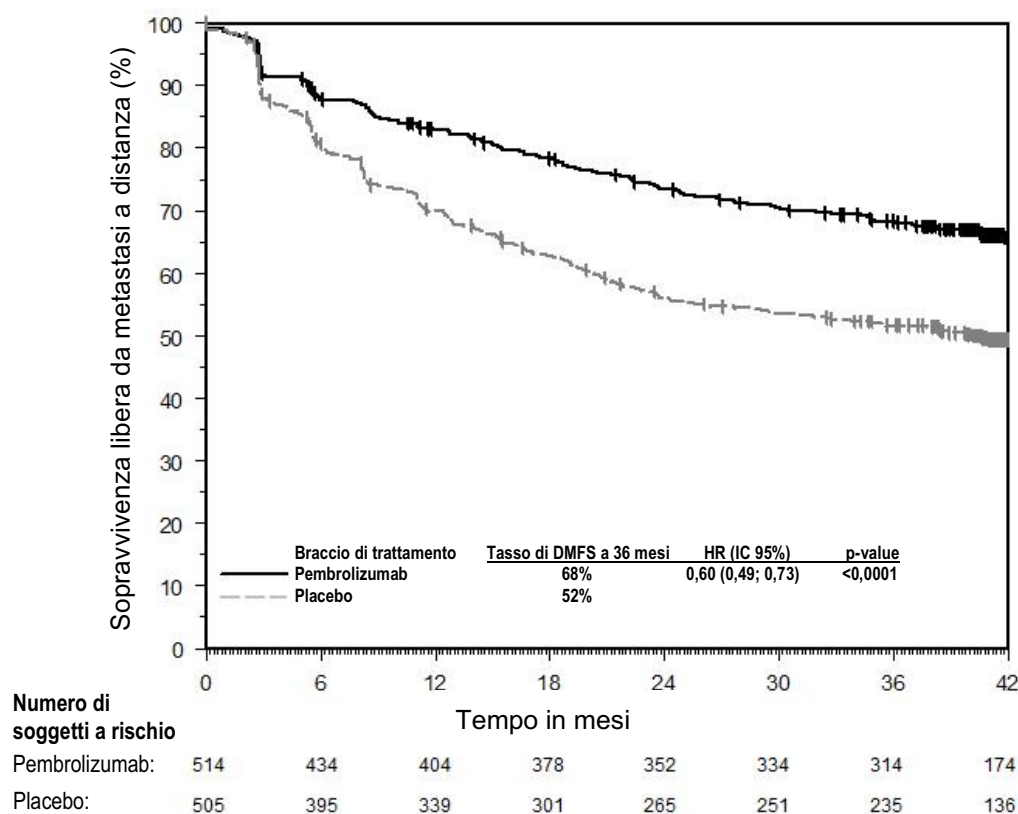


Figura 7: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da metastasi a distanza per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-054 (popolazione *intent-to-treat*)



Il beneficio della RFS e della DMFS è stato costantemente dimostrato in tutti i sottogruppi, compresi l'espressione tumorale di PD-L1, lo stato della mutazione di BRAF e lo Stadio della malattia (secondo la settima edizione dell'AJCC). Questi risultati sono stati coerenti quando riclassificati in un'analisi post-hoc secondo l'attuale sistema di stadiazione dell'ottava edizione dell'AJCC.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

KEYNOTE-671: studio controllato per il trattamento neoadiuvante e adiuvante di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) resecabile

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino, somministrato come trattamento neoadiuvante e continuato in monoterapia come trattamento adiuvante è stata studiata nel KEYNOTE-671, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I principali criteri di eleggibilità erano pazienti precedentemente non trattati con NSCLC resecabile ad alto rischio di recidiva (Stadio II, IIIA o IIIB (N2) secondo l'8ª edizione dell'AJCC), indipendentemente dall'espressione tumorale di PD-L1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I test per le aberrazioni genomiche tumorali o *driver* oncogeni non erano obbligatori per l'arruolamento.

I seguenti criteri di selezione definiscono i pazienti ad alto rischio di recidiva inclusi nell'indicazione terapeutica e che riflettono la popolazione di pazienti con Stadio II – IIIB (N2) secondo l'8ª edizione del sistema di stadiazione: dimensione del tumore > 4 cm; o tumori di qualsiasi dimensione con stato N1 o N2; o tumori invasivi delle strutture toraciche (invadono direttamente la pleura parietale, la parete toracica, il diaframma, il nervo frenico, la pleura mediastinica, il pericardio parietale, il mediastino, il cuore, i grandi vasi, la trachea, il nervo laringeo ricorrente, l'esofago, il corpo vertebrale, la carena); o tumori che coinvolgono il bronco principale con tumore > 4 cm; o tumori > 4 cm che causano atelettasia ostruttiva che si estende all'ilo; o tumori con nodulo(i) separato(i) nello stesso lobo o in un lobo ipsilaterale differente da quello del tumore del polmone primario.

Se indicato, i pazienti hanno ricevuto radioterapia adiuvante prima di pembrolizumab adiuvante o placebo. I pazienti con malattia autoimmune attiva che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo Stadio (II vs. III), espressione tumorale di PD-L1 (TPS \geq 50% o < 50%), istologia (squamoso vs. non squamoso) e regione geografica (Asia orientale vs. non-Asia orientale).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Braccio di trattamento A: pembrolizumab neoadiuvante 200 mg al Giorno 1 in associazione a cisplatino 75 mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² al Giorno 1 o gemcitabina 1 000 mg/m² ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni per un massimo di 4 cicli. A seguito di intervento chirurgico, pembrolizumab 200 mg è stato somministrato ogni 3 settimane per un massimo di 13 cicli.
- Braccio di trattamento B: placebo neoadiuvante al Giorno 1 in associazione a cisplatino 75 mg/m² e pemetrexed 500 mg/m² al Giorno 1 o gemcitabina 1 000 mg/m² ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni per un massimo di 4 cicli. A seguito di intervento chirurgico, placebo è stato somministrato ogni 3 settimane per un massimo di 13 cicli.

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa. Il trattamento con pembrolizumab o placebo è stato proseguito fino a completamento del trattamento (17 cicli), fino alla progressione della malattia che precludeva un intervento chirurgico definitivo, fino a recidiva della malattia nella fase adiuvante, fino alla progressione della malattia per coloro che non sono stati sottoposti a intervento chirurgico o che hanno subito una resezione incompleta e sono entrati nella fase adiuvante o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale, alla Settimana 7 e alla Settimana 13 nella fase neoadiuvante ed entro 4 settimane prima dell'inizio della fase adiuvante. A seguito dell'inizio della fase adiuvante, la valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 16 settimane fino alla fine del 3°anno e a seguire ogni 6 mesi.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) valutata dallo sperimentatore. Gli outcome secondari di efficacia erano il tasso di risposta patologica completa (*pathological complete response*, pCR) e il tasso di risposta patologica maggiore (*major pathological response*, mPR) valutato da un comitato di revisione indipendente in cieco della patologia (BIPR).

Un totale di 797 pazienti è stato randomizzato nel KEYNOTE-671: 397 pazienti nel braccio pembrolizumab e 400 nel braccio placebo. Le caratteristiche basali erano: età mediana di 64 anni (range: da 26 a 83), 45% di età pari o superiore a 65 anni; 71% di sesso maschile; 61% di etnia bianca, 31% di etnia asiatica e 2% di etnia nera. Il 63% e il 37% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente; il 30% aveva malattia di Stadio II e il 70% di Stadio III; il 33% aveva TPS $\geq 50\%$ e il 67% aveva TPS $< 50\%$; il 43% aveva tumori con istologia squamosa e il 57% aveva tumori con istologia non squamosa; il 31% proveniva dall'Asia orientale. Il 4% dei pazienti aveva mutazioni di EGFR e nel 66% lo stato mutazionale di EGFR non era noto. Il 3% dei pazienti aveva traslocazioni di ALK e nel 68% lo stato di traslocazioni di ALK non era noto.

L'81% dei pazienti nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino è stato sottoposto a intervento chirurgico definitivo rispetto al 76% dei pazienti nel braccio chemioterapia contenente platino.

Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi di OS, EFS, pCR e mPR nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da pembrolizumab in monoterapia rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere placebo in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da solo placebo. All'analisi *ad interim* pre-specificata (tempo di follow-up mediano di 21,4 mesi (range: da 0,4 a 50,6 mesi)), l'HR di EFS era 0,58 (IC 95%: 0,46, 0,72; $p < 0,0001$) per i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da pembrolizumab in monoterapia rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere placebo in associazione a chemioterapia contenente platino seguito da solo placebo. Al momento di questa analisi, i risultati di OS non erano maturi.

Nella Tabella 13 sono riassunti i principali risultati di efficacia all'analisi *ad interim* pre-specificata a un tempo mediano di follow-up di 29,8 mesi (range: da 0,4 a 62,0 mesi). Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e l'EFS sono mostrate nelle Figure 8 e 9.

Tabella 13: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-671

Endpoint	Pembrolizumab con chemioterapia/ Pembrolizumab n=397	Placebo con chemioterapia Placebo n=400
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	110 (28%)	144 (36%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-value‡	0,00517	
EFS		
Numero (%) di pazienti con evento	174 (44%)	248 (62%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Hazard ratio† (IC 95%)	0,59 (0,48; 0,72)	

* In base alle stime di Kaplan-Meier

† In base al modello di regressione di Cox con trattamento come una covariata stratificata per stadio, espressione tumorale di PD-L1, istologia e regione geografica

‡ In base al log-rank test stratificato

NR = non raggiunto

Figura 8: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-671 (popolazione *intent-to-treat*)

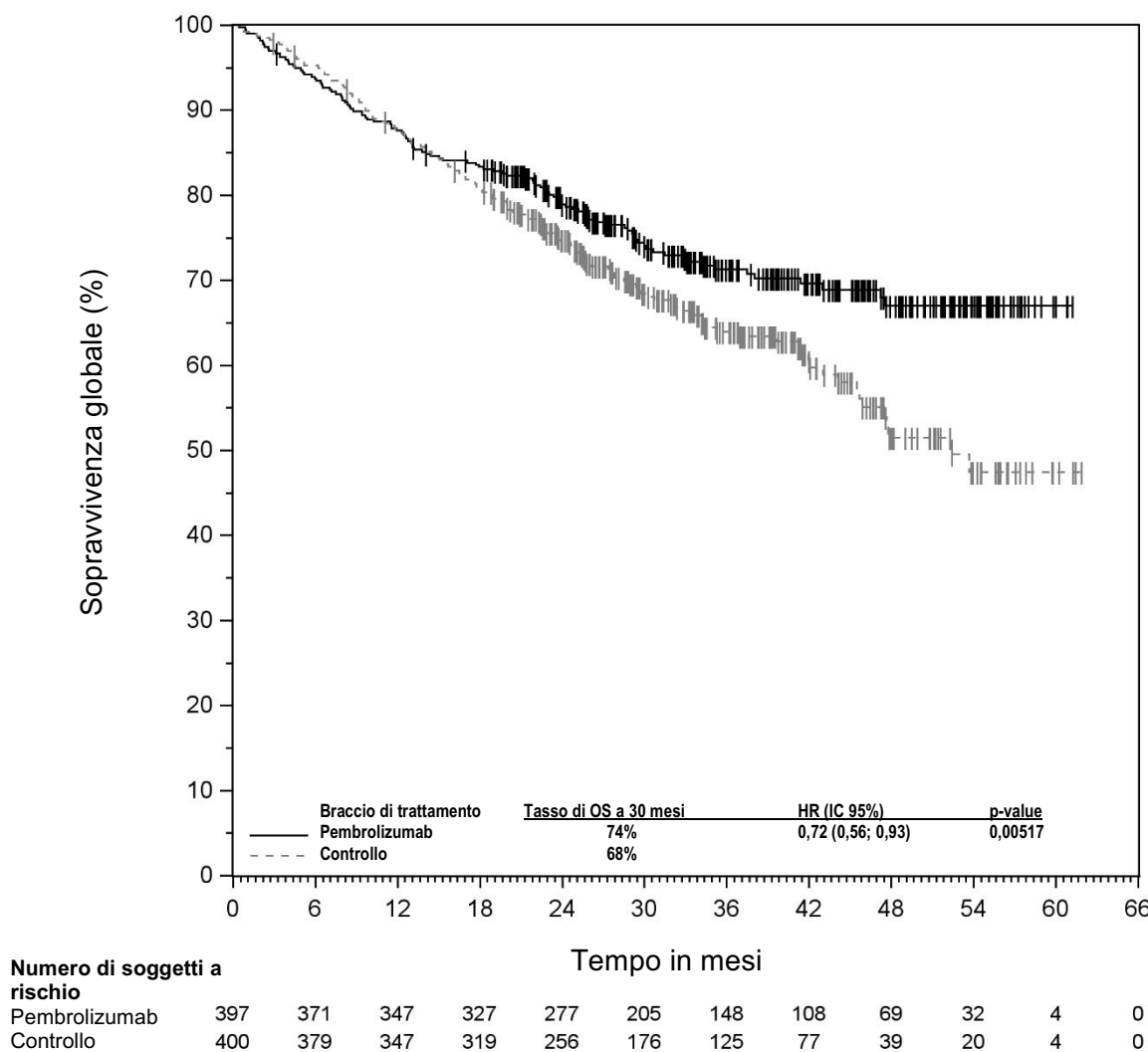
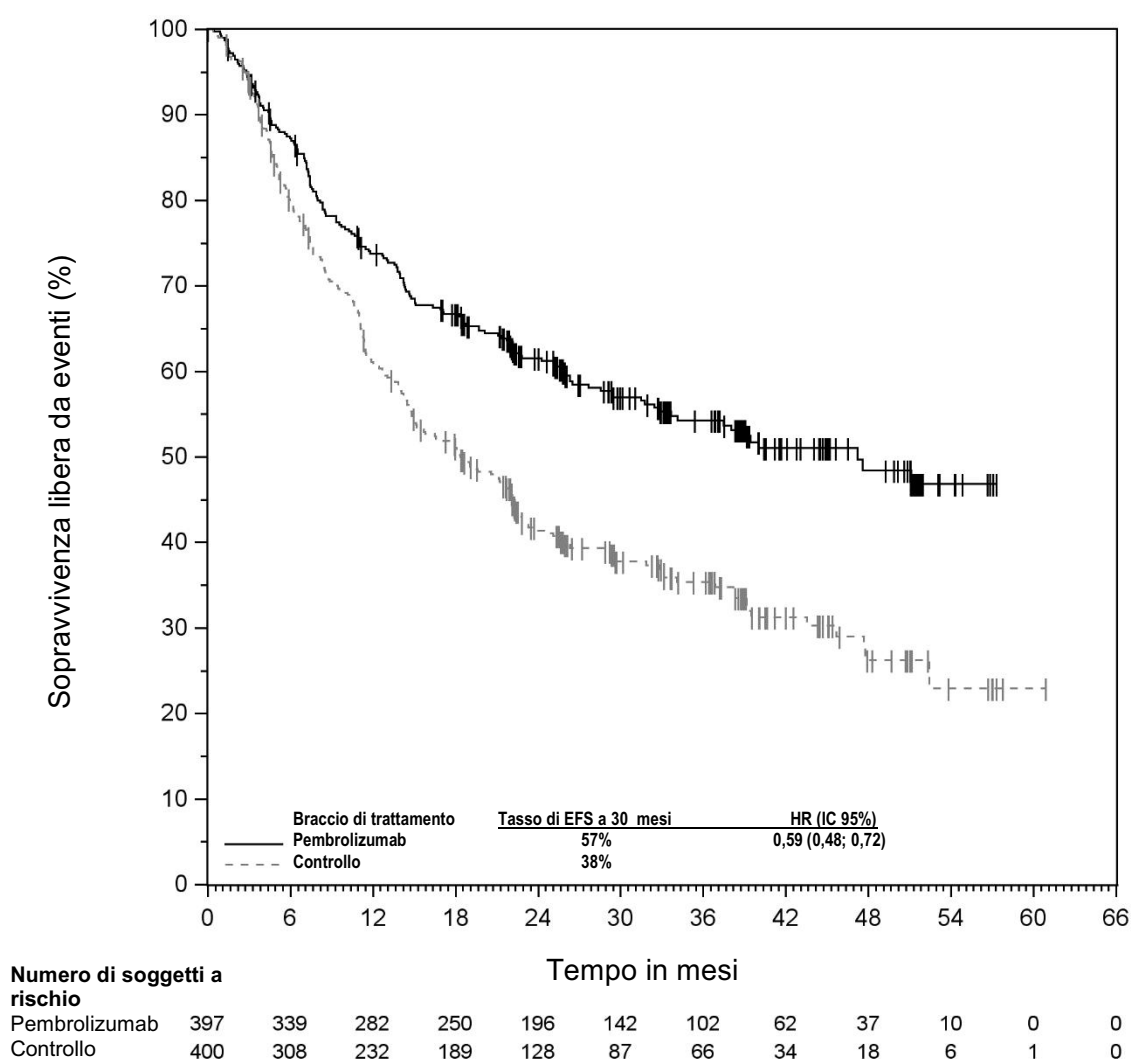


Figura 9: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-671 (popolazione *intent-to-treat*)



Nello studio KEYNOTE-671 è stata eseguita un'analisi esplorativa di sottogruppo post-hoc nei pazienti che avevano PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (braccio pembrolizumab [n=132; 33%] vs. braccio placebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (braccio pembrolizumab [n=127; 32%] vs. braccio placebo [n=115; 29%]) e TPS $< 1\%$ (braccio pembrolizumab [n=138; 35%] vs. braccio placebo [n=151; 38%]). L'HR di EFS era 0,48 (IC 95%: 0,33, 0,71) nei pazienti con TPS $\geq 50\%$, 0,52 (IC 95%: 0,36, 0,73) nei pazienti con TPS = 1 - 49% e 0,75 (IC 95%: 0,56, 1,01) nei pazienti con TPS $< 1\%$. L'HR di OS era 0,55 (IC 95%: 0,33, 0,92) nei pazienti con TPS $\geq 50\%$, 0,69 (IC 95%: 0,44, 1,07) nei pazienti con TPS = 1 - 49% e 0,91 (IC 95%: 0,63, 1,32) nei pazienti con TPS $< 1\%$.

KEYNOTE-091: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con NSCLC resecato

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-091, uno studio multicentrico, randomizzato, in triplo cieco, controllato con placebo condotto su pazienti affetti da NSCLC ad alto rischio di recidiva (Stadio IB [T2a ≥ 4 cm], II o IIIA secondo la 7^a edizione dell'AJCC) a seguito di resezione chirurgica completa, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, che non avevano ricevuto precedente radioterapia neoadiuvante e/o chemioterapia neoadiuvante e che non avevano ricevuto in precedenza o pianificato radioterapia adiuvante per il tumore maligno in atto. I test per le aberrazioni genomiche tumorali/*driver* oncogeni non erano obbligatori per l'arruolamento.

I seguenti criteri di selezione definiscono i pazienti ad alto rischio di recidiva inclusi nell'indicazione terapeutica e che riflettono la popolazione di pazienti con Stadío IB [T2a \geq 4 cm], II o IIIA secondo la 7ª edizione del sistema di stadiazione: dimensione del tumore \geq 4 cm; o tumori di qualsiasi dimensione con stato N1 o N2; o tumori invasivi delle strutture toraciche (invadono direttamente la pleura parietale, la parete toracica, il diaframma, il nervo frenico, la pleura mediastinica, il pericardio parietale, il mediastino, il cuore, i grandi vasi, la trachea, il nervo laringeo ricorrente, l'esofago, il corpo vertebrale, la carena); o tumori che coinvolgono il bronco principale a meno di 2 cm di distanza dalla carena, ma senza coinvolgimento della carena; o tumori associati ad atelettasia o polmonite ostruttiva dell'intero polmone; o tumori con nodulo(i) separato(i) nello stesso lobo o in un lobo ipsilaterale differente da quello del tumore primario. Lo studio non ha incluso pazienti che avevano stato N2 con tumori che invadevano anche il mediastino, il cuore, i grandi vasi, la trachea, il nervo laringeo ricorrente, l'esofago, il corpo vertebrale, la carena o con nodulo(i) tumorale(i) separato(i) in un lobo ipsilaterale differente.

I pazienti potevano aver ricevuto o meno una chemioterapia adiuvante come raccomandato dal medico. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o che avevano ricevuto più di 4 cicli di chemioterapia adiuvante non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo Stadío (IB vs. II vs. IIIA), chemioterapia adiuvante (nessuna chemioterapia adiuvante vs. chemioterapia adiuvante), stato di PD-L1 (TPS < 1% [negativo] vs. TPS 1-49% vs. TPS \geq 50%) e regione geografica (Europa occidentale vs. Europa orientale vs. Asia vs. Resto del mondo). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab 200 mg (n=590) o placebo (n=587) per via endovenosa ogni 3 settimane.

Il trattamento è stato proseguito fino a recidiva della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a circa 1 anno (18 dosi). I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio con immagini ogni 12 settimane dopo la prima dose di pembrolizumab per il primo anno, poi ogni 6 mesi per gli anni da 2 a 3 e successivamente ogni anno fino alla fine del 5° anno. Dopo il 5° anno, il monitoraggio con immagini è stato eseguito secondo lo standard di cura locale.

Dei 1 177 pazienti randomizzati, 1 010 (86%) hanno ricevuto chemioterapia adiuvante a base di platino dopo resezione completa. Tra questi 1 010 pazienti nello studio KEYNOTE-091, le caratteristiche basali erano: età mediana di 64 anni (range: da 35 a 84), il 49% di età pari o superiore a 65 anni; il 68% di sesso maschile; il 77% di etnia bianca, il 18% di etnia asiatica, l'86% fumatori o ex fumatori. Il 61% e il 39% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente. Il 12% aveva malattia di Stadío IB (T2a \geq 4 cm), il 57% di Stadío II e il 31% di Stadío IIIA. Il 39% aveva un'espressione tumorale di PD-L1 TPS < 1% [negativo], il 33% aveva TPS 1-49%, il 28% aveva TPS \geq 50%. Il 7% aveva mutazioni note di EGFR, il 38% era senza mutazioni di EGFR e nel 56% lo stato mutazionale di EGFR non era noto. Il 52% proveniva dall'Europa occidentale, il 20% dall'Europa orientale, il 17% dall'Asia e l'11% dal Resto del mondo.

Gli outcome primari di efficacia erano la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) valutata dallo sperimentatore nella popolazione totale e nella popolazione con espressione tumorale di PD-L1 TPS \geq 50%, dove la DFS era definita come il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di insorgenza della prima recidiva (recidiva locale/regionale, metastasi a distanza), un secondo tumore maligno o decesso, a seconda di quale evento si sia verificato per primo. Gli outcome secondari di efficacia erano la DFS valutata dallo sperimentatore nella popolazione con espressione tumorale di PD-L1 TPS \geq 1% e l'OS nella popolazione totale e nelle popolazioni con espressione tumorale di PD-L1 TPS \geq 50% e TPS \geq 1%.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della DFS nella popolazione totale [HR = 0,76 (IC 95%: 0,63, 0,91; p = 0,0014)] ad un'analisi *ad interim* pre-specificata con un tempo mediano di follow-up di 32,4 mesi (range: da 0,6 a 68 mesi) per i pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto ai pazienti randomizzati nel braccio placebo. Nella Tabella 14 e nella

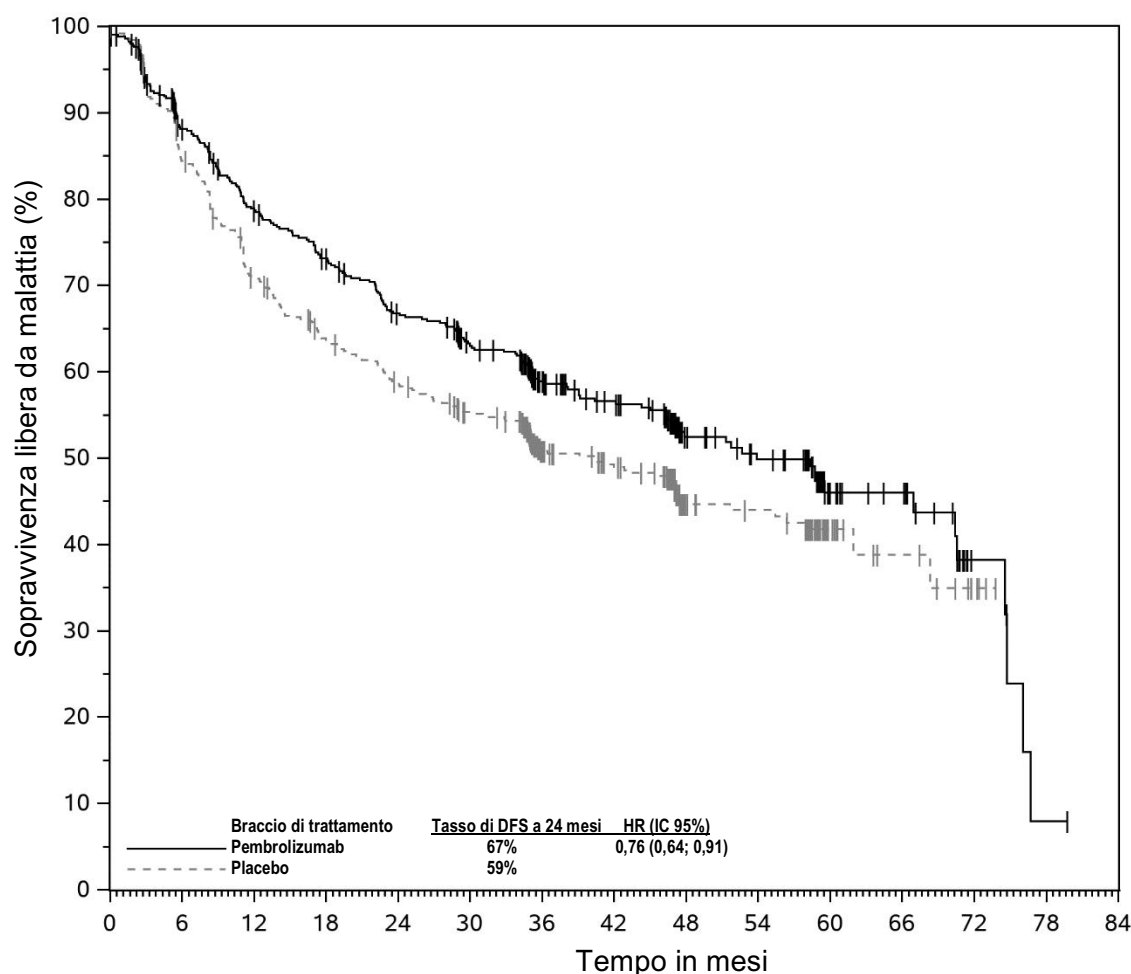
Figura 10 sono riassunti i risultati di efficacia nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante all'analisi finale della DFS eseguita ad un tempo mediano di follow-up di 46,7 mesi (range: da 0,6 a 84,2). Al momento di questa analisi, i risultati di OS non erano maturi con solo il 58% degli eventi di OS pre-specificati nella popolazione totale. Un'analisi esplorativa di OS ha suggerito una tendenza a favore di pembrolizumab rispetto al placebo con un HR di 0,79 (IC 95%: 0,62, 1,01) nei pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante.

Tabella 14: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-091 nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=506	Placebo n=504
DFS		
Numero (%) di pazienti con evento	225 (44%)	262 (52%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediana in mesi (IC 95%)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* In base al modello di regressione multivariata di Cox

Figura 10: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattia per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-091 (nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

KEYNOTE-024: studio controllato in pazienti con NSCLC naïve al trattamento

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-024, uno studio multicentrico, in aperto, controllato per il trattamento di NSCLC metastatico non precedentemente trattato. I pazienti esprimevano PD-L1 con TPS $\geq 50\%$ in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=154) o una chemioterapia contenente platino scelta dallo sperimentatore (n=151; pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. I pazienti con NSCLC non squamoso potevano ricevere pemetrexed come terapia di mantenimento). I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia. Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. I pazienti in assenza di progressione della malattia potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. Lo studio ha escluso i pazienti con aberrazioni genomiche tumorali di EGFR o ALK; pazienti affetti da malattia autoimmune per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento; pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. La valutazione del tumore veniva effettuata ogni 9 settimane. I pazienti in trattamento con chemioterapia che presentavano progressione di malattia accertata con revisione indipendente potevano passare all'altro braccio di trattamento (crossover) e ricevere pembrolizumab.

Le caratteristiche basali dei 305 pazienti dello studio KEYNOTE-024, erano: età mediana di 65 anni (54% di età pari o superiore a 65 anni); 61% di sesso maschile; 82% di etnia bianca e 15% di etnia asiatica; 35% e 65% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Le caratteristiche della malattia erano istologia squamosa (18%) e non squamosa (82%); M1 (99%); metastasi cerebrali (9%).

L'outcome primario di efficacia era la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'OS e l'ORR (valutati dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Nella Tabella 15 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione *intent-to-treat* (ITT). I risultati di PFS e ORR sono stati ottenuti da un'analisi *ad interim* con follow-up mediano di 11 mesi. I risultati di OS sono stati ottenuti all'analisi finale con follow-up mediano di 25 mesi.

Tabella 15: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-024

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=154	Chemioterapia n=151
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	73 (47%)	116 (77%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-value†	<0,001	
Mediana in mesi (IC 95%)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	73 (47%)	96 (64%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,63 (0,47; 0,86)	
p-value†	0,002	
Mediana in mesi (IC 95%)	30,0 (18,3; ND)	14,2 (9,8; 19,0)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Risposta completa	4%	1%
Risposta parziale	41%	27%
Durata della risposta‡		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% con durata ≥ 6 mesi	88%§	59%¶

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† In base al log-rank test stratificato

‡ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

§ In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 43 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 16 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

ND = non disponibile

Figura 11: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-024 (popolazione *intent-to-treat*)

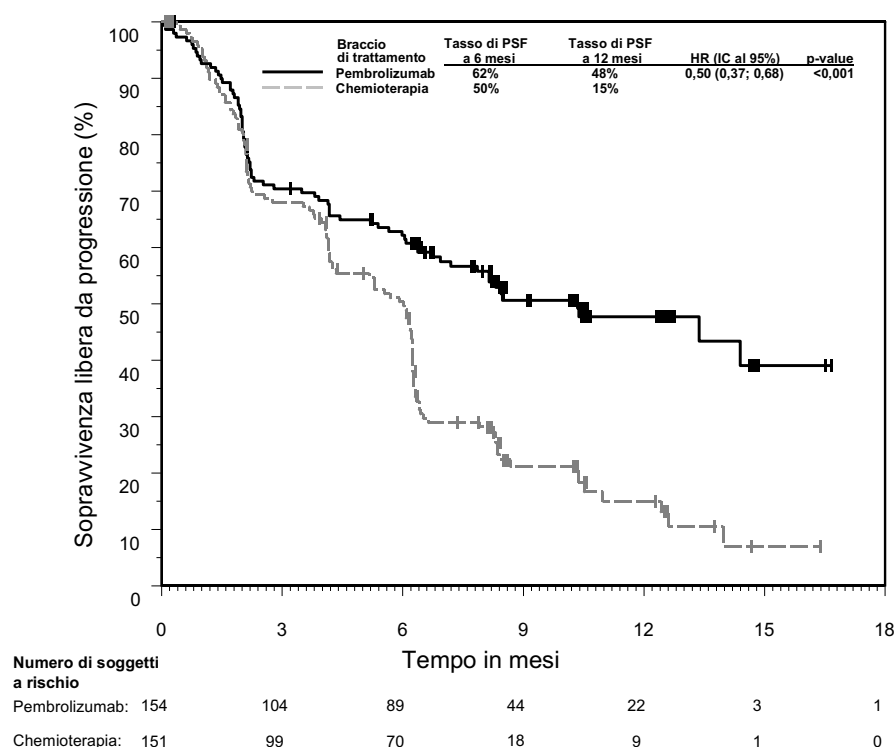
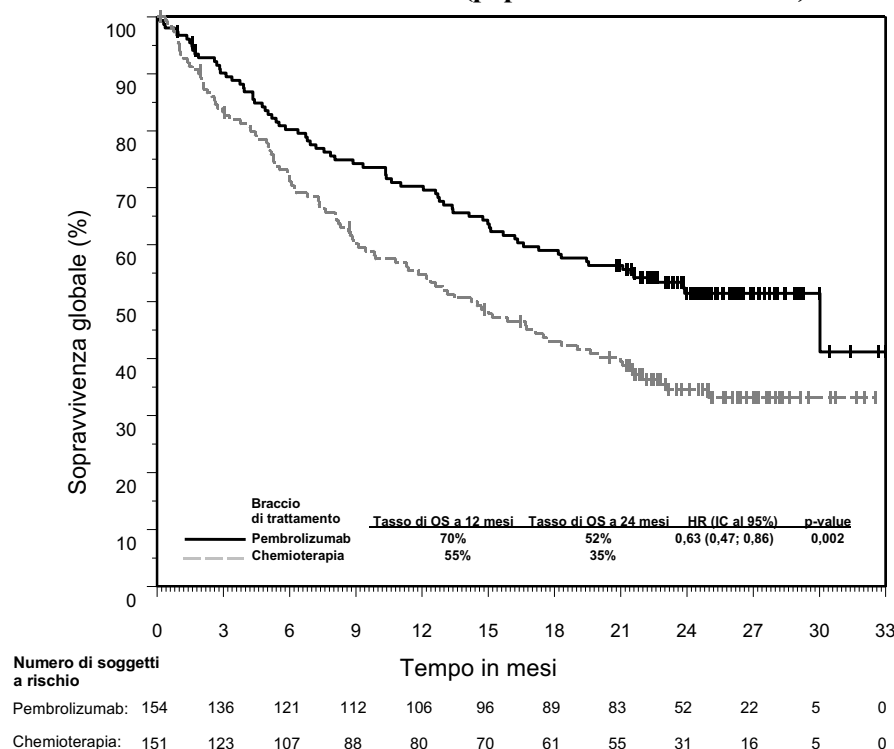


Figura 12: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-024 (popolazione *intent-to-treat*)



In un'analisi di sottogruppo, un ridotto beneficio di sopravvivenza di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia è stato osservato nel un piccolo numero di pazienti che non aveva mai fumato; tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti, non è possibile trarre alcuna conclusione definitiva da questi dati.

KEYNOTE-042: studio controllato in pazienti con NSCLC naïve al trattamento

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-042, uno studio multicentrico, controllato per il trattamento di NSCLC localmente avanzato o metastatico non precedentemente trattato. Il disegno dello studio è stato simile a quello dello studio KEYNOTE-024, ad eccezione del fatto che i pazienti esprimevano PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=637) o una chemioterapia contenente platino scelta dallo sperimentatore (n=637; pemetrexed+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. I pazienti con NSCLC non squamoso potevano ricevere pemetrexed come terapia di mantenimento). La valutazione dello stato del tumore veniva effettuata ogni 9 settimane per le prime 45 settimane e a seguire ogni 12 settimane.

Tra i 1 274 pazienti dello studio KEYNOTE-042, 599 (47%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un TPS $\geq 50\%$ in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 599 pazienti comprendevano: età mediana di 63 anni (45% di età pari o superiore a 65 anni); 69% di sesso maschile; 63% di etnia bianca e 32% di etnia asiatica; 17% di etnia ispanica o latina; un Performance Status ECOG pari a 0 e 1 rispettivamente nel 31% e 69%. Le caratteristiche della malattia erano istologia squamosa (37%) e non squamosa (63%); Stadio IIIA (0,8%); Stadio IIIB (9%); Stadio IV (90%); e metastasi cerebrali trattate (6%).

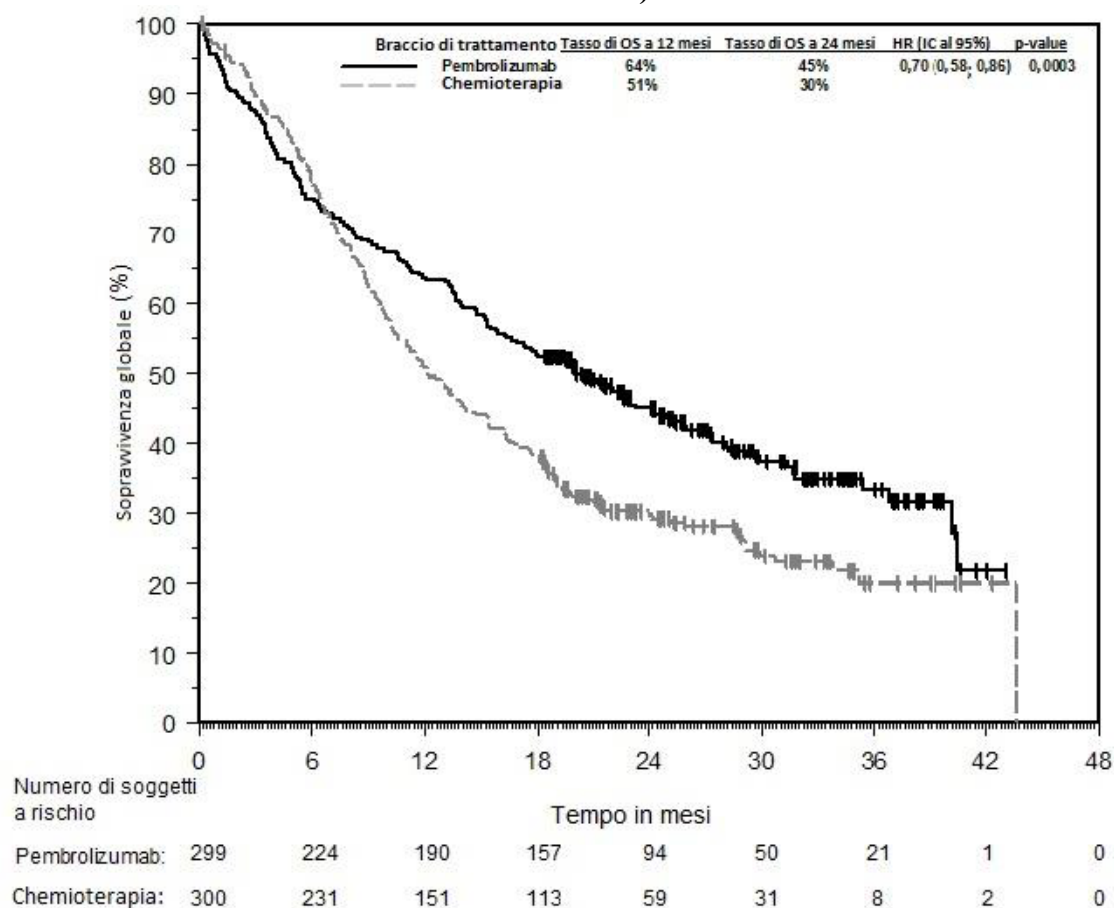
L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli outcome secondari di efficacia erano la PFS e l'ORR (valutati dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 TPS $\geq 1\%$ randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia (HR 0,82; IC 95% 0,71, 0,93 all'analisi finale) e nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 TPS $\geq 50\%$ randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia. Nella Tabella 16 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione TPS $\geq 50\%$ all'analisi finale eseguita con follow-up mediano di 15,4 mesi. La Figura 13 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS nella popolazione TPS $\geq 50\%$ sulla base dell'analisi finale.

Tabella 16: Risultati di efficacia (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) nello studio KEYNOTE-042

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=299	Chemioterapia n=300
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	180 (60%)	220 (73%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,70 (0,58; 0,86)	
p-value†	0,0003	
Mediana in mesi (IC 95%)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	238 (80%)	250 (83%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediana in mesi (IC 95%)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Risposta completa	1%	0,3%
Risposta parziale	38%	32%
Durata della risposta‡		
Mediana in mesi (range)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
% con durata ≥ 18 mesi	57%	34%

- * Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
- † In base al log-rank test stratificato
- ‡ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Figura 13: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-042 (paziente con espressione di PD-L1 TPS $\geq 50\%$, popolazione *intent-to-treat*)



I risultati di un'analisi esplorativa di sottogruppo post-hoc hanno indicato una tendenza al ridotto beneficio di sopravvivenza di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, sia nei primi 4 mesi che per tutta la durata del trattamento, in pazienti che non avevano mai fumato. Tuttavia, a causa della natura esplorativa di questa analisi di sottogruppo, non è possibile trarre alcuna conclusione definitiva.

KEYNOTE-189: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con NSCLC non squamoso naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino è stata studiata nel KEYNOTE-189, uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco. I principali criteri di eleggibilità sono stati NSCLC metastatico non squamoso, nessun precedente trattamento sistemico per NSCLC metastatico e assenza di aberrazioni genomiche tumorali di EGFR o ALK. Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento; i pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere uno dei seguenti regimi di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg in associazione a pemetrexed 500 mg/m² e, a scelta dello sperimentatore, cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min, per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli, seguito da pembrolizumab 200 mg in associazione a pemetrexed 500 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane (n=410)

- Placebo con pemetrexed 500 mg/m² e, a scelta dello sperimentatore, cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5 mg/mL/min per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli, seguito da placebo con pemetrexed 500 mg/m² per via endovenosa ogni 3 settimane (n=206)

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile, o fino a un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST dal BICR oppure oltre l'interruzione di pemetrexed se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. Per i pazienti che hanno completato i 24 mesi di terapia o hanno avuto una risposta completa, il trattamento con pembrolizumab poteva essere ripreso per progressione della malattia e somministrato fino a un ulteriore anno. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alla 6^a Settimana e 12^a Settimana, e a seguire ogni 9 settimane. Ai pazienti trattati con placebo in aggiunta alla chemioterapia e che hanno manifestato progressione della malattia è stato somministrato il trattamento con pembrolizumab in monoterapia.

Le caratteristiche basali dei 616 pazienti dello studio KEYNOTE-189 erano: età mediana di 64 anni (49% di età pari o superiore a 65 anni); 59% di sesso maschile; 94% di etnia bianca e 3% di etnia asiatica; 43% e 56% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente; 31% PD-L1 negativi (TPS < 1%); e 18% con metastasi cerebrali trattate o non trattate al basale.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta, valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Nella Tabella 17 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 14 e 15 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale con un follow-up mediano di 18,8 mesi.

Tabella 17: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-189

Endpoint	Pembrolizumab + Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino n=410	Placebo + Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino n=206
OS*		
Numero (%) di pazienti con evento	258 (63%)	163 (79%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-value [‡]	< 0,00001	
Mediana in mesi (IC 95%)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	337 (82%)	197 (96%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,49 (0,41; 0,59)	
p-value [‡]	< 0,00001	
Mediana in mesi (IC 95%)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Risposta completa	1,2%	0,5%
Risposta parziale	47%	19%
p-value [¶]	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4+; 27,8+)
% con durata ≥ 12 mesi [#]	53%	27%

* Un totale di 113 pazienti (57%) che ha interrotto il trattamento dello studio nel braccio di trattamento con chemioterapia più placebo ha effettuato il crossover e ha ricevuto il trattamento con pembrolizumab in monoterapia o ha ricevuto un inibitore del checkpoint come terapia successiva

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per stato di PD-L1, chemioterapia contenente platino e stato di fumatore

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 14: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-189 (popolazione *intent-to-treat*)

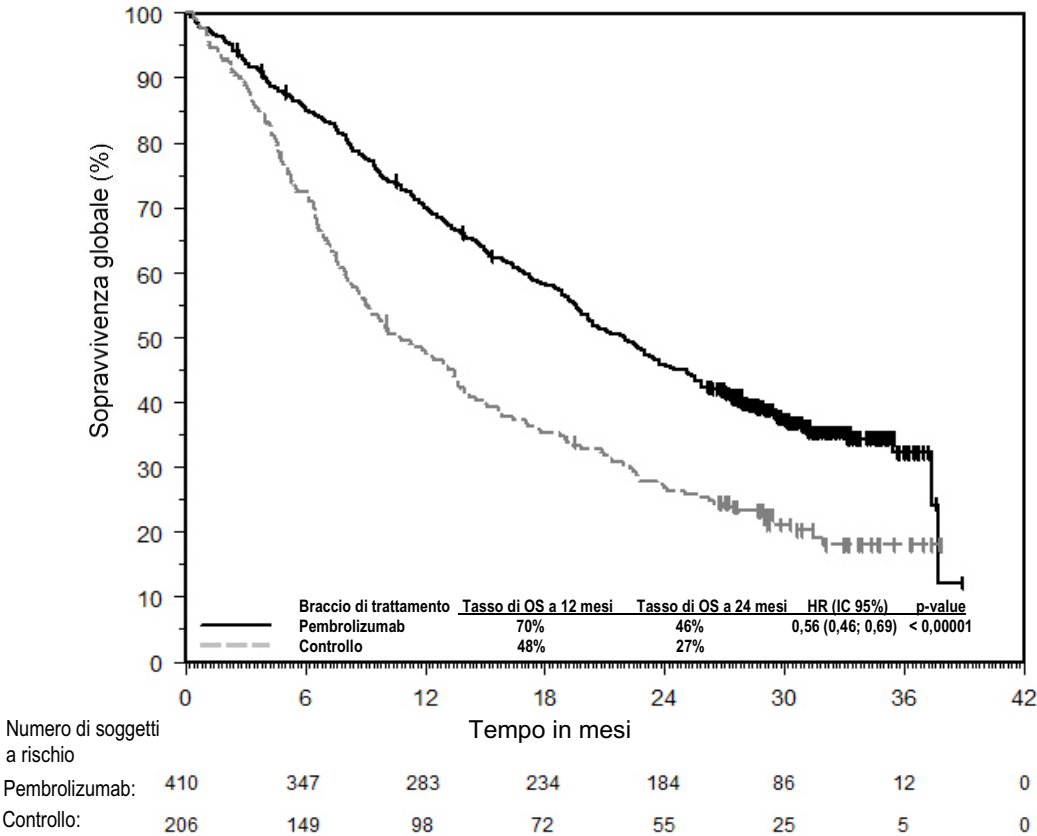
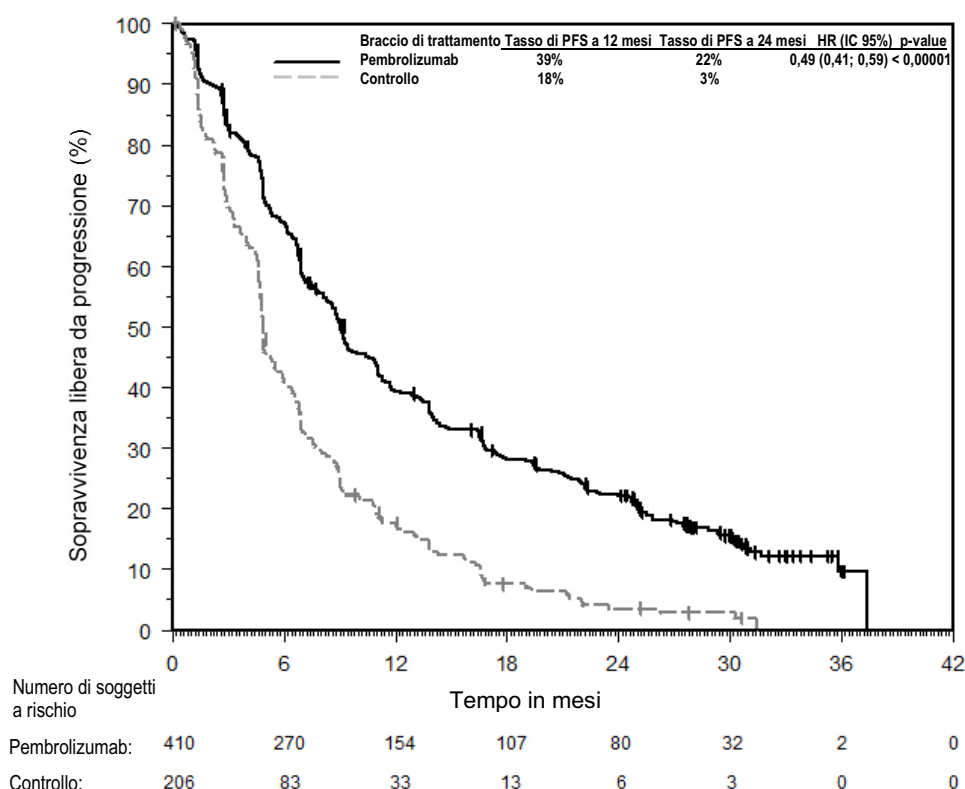


Figura 15: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-189 (popolazione *intent-to-treat*)



Nello studio KEYNOTE-189 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab in associazione: n=127 (31%) vs. chemioterapia: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab in associazione: n=128 (31%) vs. chemioterapia: n=58 (28%)] o ≥ 50% [pembrolizumab in associazione: n=132 (32%) vs. chemioterapia: n=70 (34%)] (vedere Tabella 18).

Tabella 18: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-189*

Endpoint	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS da 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
PFS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Sulla base dell'analisi finale

[†] Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

All'analisi finale, un totale di 57 pazienti con NSCLC di età ≥ 75 anni è stato arruolato nello studio KEYNOTE-189 (35 pazienti nel braccio pembrolizumab in associazione e 22 nel controllo). In questo sottogruppo dello studio è stato riportato un HR = 1,54 [IC 95%: 0,76; 3,14] nell'OS e un HR = 1,12 [IC 95%: 0,56; 2,22] nella PFS per pembrolizumab in associazione vs. la chemioterapia. I dati di efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino sono limitati in questa popolazione di pazienti.

KEYNOTE-407: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con NSCLC squamoso naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel è stata studiata nel KEYNOTE-407, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I principali criteri di eleggibilità per questo studio sono stati NSCLC metastatico squamoso, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1 e nessun precedente trattamento sistemico per la malattia metastatica. Non erano eleggibili i pazienti affetti da malattia autoimmune per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento; i pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione tumorale di PD-L1 (TPS < 1% [negativo] vs. TPS ≥ 1%), alla scelta dello sperimentatore di paclitaxel o nab-paclitaxel e alla regione geografica (Asia orientale vs. non-Asia orientale). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento tramite infusione endovenosa:

- Pembrolizumab 200 mg e carboplatino AUC 6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli e paclitaxel 200 mg/m² al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli o nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli, seguito da pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane. Pembrolizumab è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1.
- Placebo e carboplatino AUC 6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli e paclitaxel 200 mg/m² al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli o nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli, seguito da placebo ogni 3 settimane.

Il trattamento con pembrolizumab o placebo è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 come stabilito dal BICR, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico.

Ai pazienti nel braccio placebo è stato somministrato pembrolizumab come agente singolo al momento della progressione della malattia.

La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane fino alla settimana 18, ogni 9 settimane fino alla settimana 45 e a seguire ogni 12 settimane.

Un totale di 559 pazienti è stato randomizzato. Le caratteristiche della popolazione dello studio erano: età mediana di 65 anni (range: da 29 a 88); 55% di età pari o superiore a 65 anni; 81% di sesso maschile; 77% di etnia bianca; Performance Status ECOG pari a 0 (29%) e 1 (71%); e 8% con metastasi cerebrali trattate al basale. Il 35% aveva l'espressione tumorale di PD-L1 TPS < 1% [negativo]; 19% era dell'Asia orientale; e il 60% riceveva paclitaxel.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta, valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Nella Tabella 19 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 16 e 17 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale con un follow-up mediano di 14,3 mesi.

Tabella 19: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-407

Endpoint	Pembrolizumab Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=278	Placebo Carboplatino Paclitaxel/Nab-paclitaxel n=281
OS*		
Numero (%) di pazienti con evento	168 (60%)	197 (70%)
Mediana in mesi (IC 95%)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	
p-value [‡]	0,0006	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	217 (78%)	252 (90%)
Mediana in mesi (IC 95%)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,57 (0,47; 0,69)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Risposta completa	2,2%	3,2%
Risposta parziale	60%	35%
p-value [§]	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
% con durata ≥ 12 mesi [¶]	38%	25%

* Un totale di 138 pazienti (51%) che ha interrotto il trattamento dello studio nel braccio di trattamento con chemioterapia più placebo ha effettuato il crossover e ha ricevuto il trattamento con pembrolizumab in monoterapia o ha ricevuto un inibitore del checkpoint come terapia successiva

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] In base al metodo di Miettinen e Nurminen

[¶] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 16: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio KEYNOTE-407

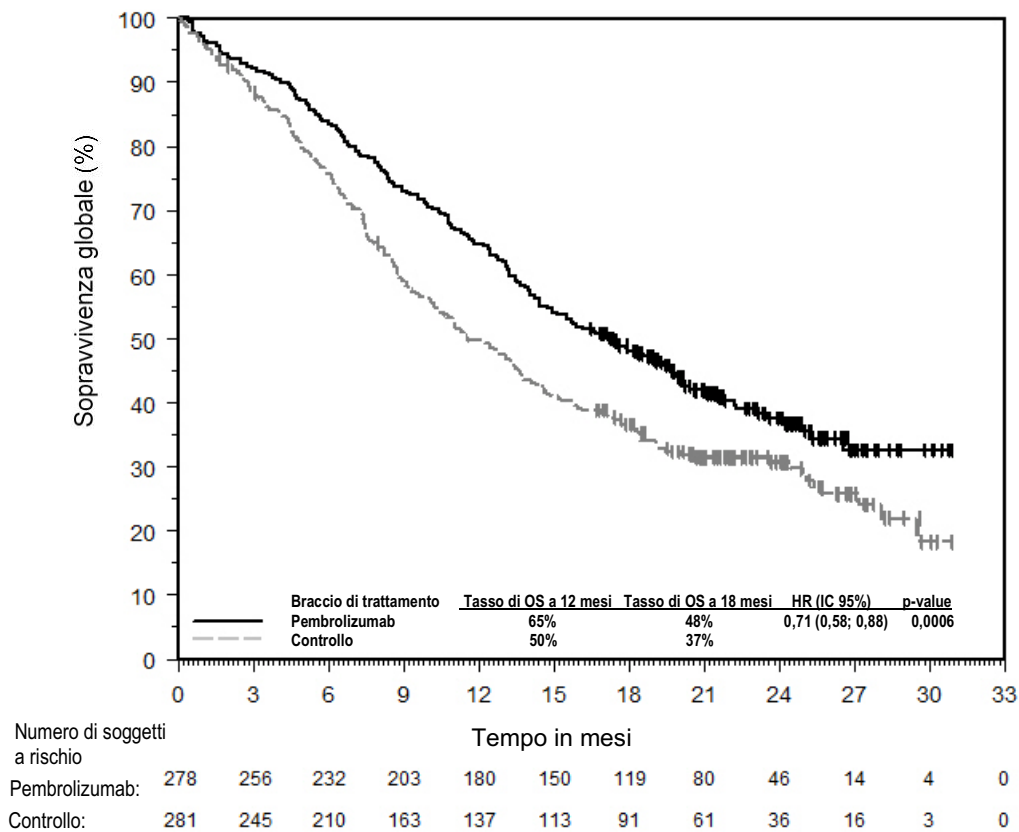
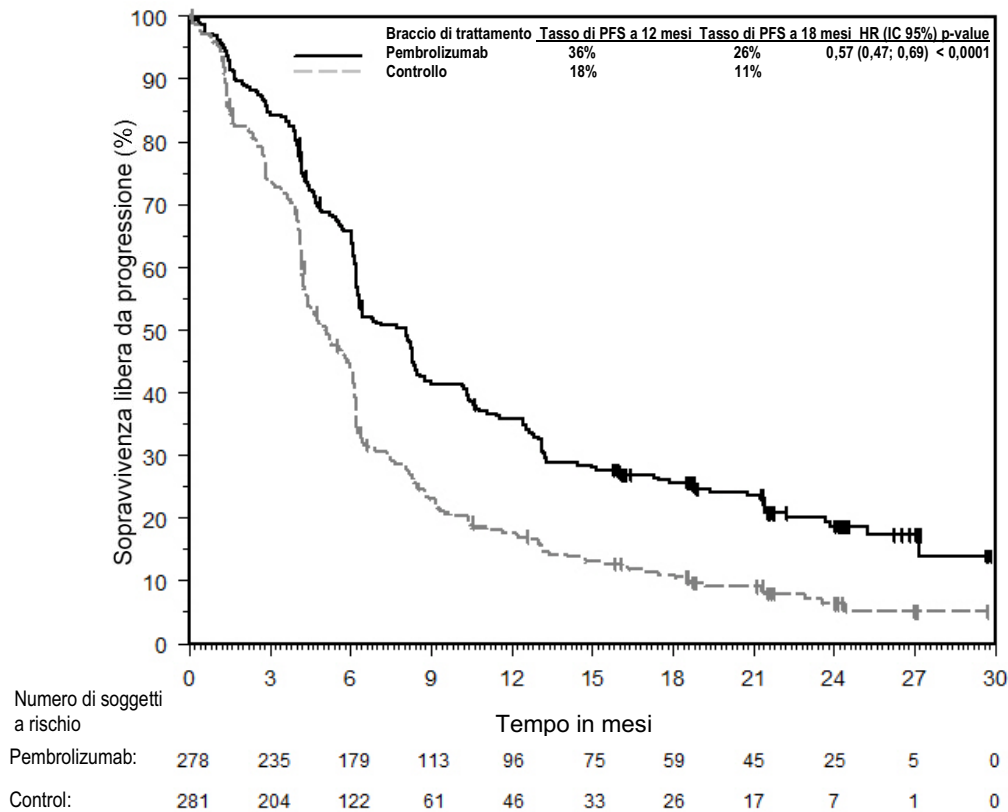


Figura 17: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-407



Nello studio KEYNOTE-407 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un PD-L1 TPS < 1% [braccio pembrolizumab più chemioterapia: n=95 (34%) vs. braccio placebo più chemioterapia: n=99 (35%)], TPS da 1% a 49% [braccio pembrolizumab più chemioterapia: n=103 (37%) vs. braccio placebo più chemioterapia: n=104 (37%)] o TPS ≥ 50% [braccio pembrolizumab più chemioterapia: n=73 (26%) vs. braccio placebo più chemioterapia: n=73 (26%)] (vedere Tabella 20).

Tabella 20: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-407*

Endpoint	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia	Terapia di associazione con pembrolizumab	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS da 1 a 49%		TPS ≥ 50%	
OS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
PFS Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Sulla base dell'analisi finale

[†] Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

All'analisi finale, un totale di 65 pazienti con NSCLC di età ≥ 75 anni è stato arruolato nello studio KEYNOTE-407 (34 nel braccio pembrolizumab in associazione e 31 nel controllo). In questo sottogruppo dello studio è stato riportato un HR = 0,81 [IC 95%: 0,43; 1,55] nell'OS, un HR = 0,61 [IC 95%: 0,34; 1,09] nella PFS e un ORR di 62% e 45% per pembrolizumab in associazione vs. chemioterapia. I dati di efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente platino sono limitati in questa popolazione di pazienti.

KEYNOTE-010: studio controllato in pazienti con NSCLC precedentemente trattati con chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state valutate nel KEYNOTE-010, uno studio multicentrico, in aperto, controllato, per il trattamento del NSCLC avanzato in pazienti precedentemente trattati con chemioterapia contenente platino. I pazienti esprimevano PD-L1 con TPS ≥ 1% in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti con mutazione di attivazione di EGFR o traslocazione di ALK avevano avuto anche una progressione della malattia con terapia approvata per queste mutazioni prima di ricevere pembrolizumab. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere pembrolizumab a una dose di 2 mg/kg di peso corporeo (n=344) o 10 mg/kg di peso corporeo (n=346) ogni 3 settimane o docetaxel a una dose di 75 mg/m² ogni 3 settimane (n=343) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da malattia autoimmune; una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori; o che avevano ricevuto radioterapia sul torace con più di 30 Gy nelle 26 settimane precedenti. La valutazione del tumore veniva effettuata ogni 9 settimane.

Le caratteristiche basali per questa popolazione comprendevano: età mediana di 63 anni (42% di età pari o superiore a 65 anni); 61% di sesso maschile; 72% di etnia bianca e 21% di etnia asiatica e 34% e 66% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Le caratteristiche della malattia erano istologia squamosa (21%) e non squamosa (70%); Stadio IIIA (2%); Stadio IIIB (7%); Stadio IV (91%); metastasi cerebrali stabili (15%) e l'incidenza di mutazioni era EGFR (8%) o ALK (1%). La terapia precedente comprendeva un regime con una doppietta a base di platino (100%); i pazienti avevano ricevuto una (69%) oppure due o più (29%) linee di trattamento.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. Nella

Tabella 21 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione (TPS \geq 1%) e per i pazienti con TPS \geq 50% e la Figura 18 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS (TPS \geq 1%), sulla base di un'analisi finale con follow-up mediano di 42,6 mesi.

Tabella 21: Risposta a pembrolizumab 2 o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti precedentemente trattati affetti da NSCLC nello studio KEYNOTE-010

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane	Docetaxel 75 mg/m ² ogni 3 settimane
TPS \geq 1%			
Numero di pazienti	344	346	343
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-value [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Numero (%) di pazienti con evento	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-value [†]	0,065	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Tasso di risposta obiettiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Risposta completa	2%	3%	0%
Risposta parziale	18%	18%	9%
Durata della risposta^{‡,§}			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% in corso [¶]	42%	43%	6%
TPS \geq 50%			
Numero di pazienti	139	151	152
OS			
Numero (%) di pazienti con evento	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-value [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Numero (%) di pazienti con evento	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-value [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Tasso di risposta obiettiva[‡]			
ORR % (IC 95%)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Risposta completa	4%	4%	0%
Risposta parziale	27%	28%	9%
Durata della risposta^{‡,§}			

Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
% in corso [¶]	55%	47%	8%

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto a docetaxel) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

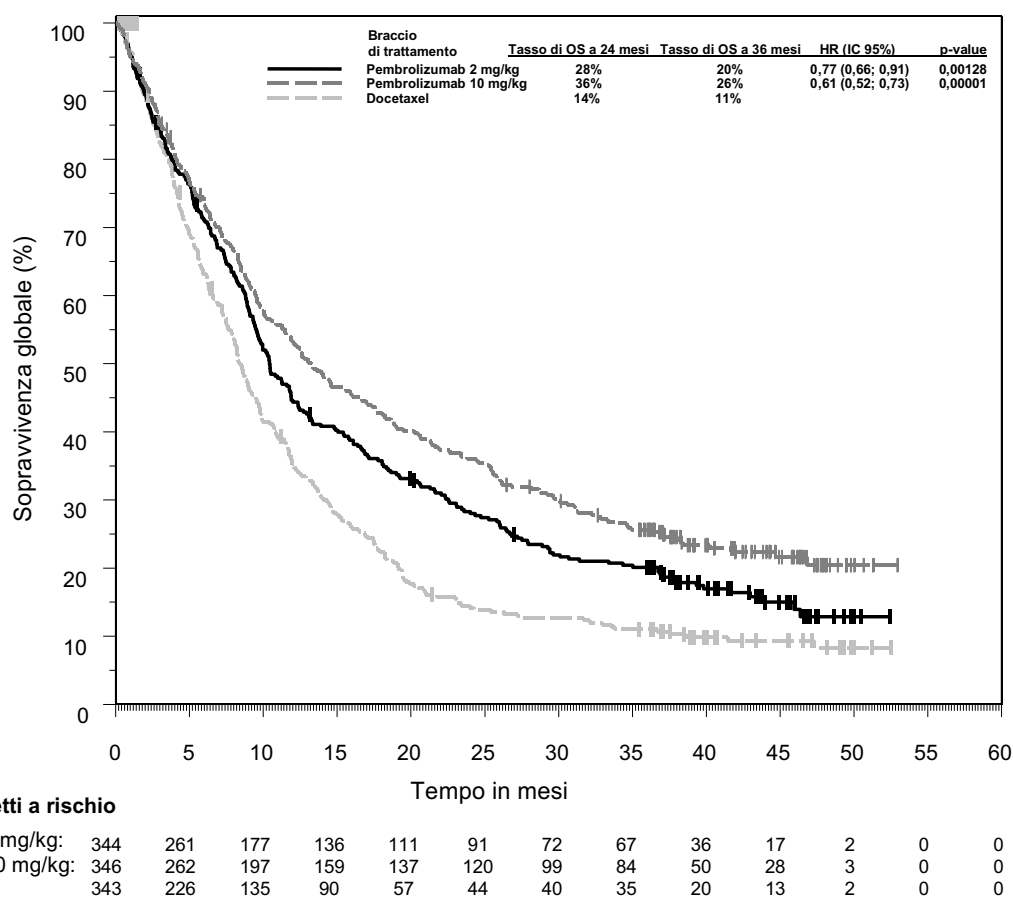
† In base al log-rank test stratificato

‡ Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ La risposta in corso comprende tutti i pazienti che hanno risposto al trattamento che al momento dell'analisi erano vivi, liberi da progressione, che non avevano iniziato nuove terapie antitumorali e che non erano stati ritenuti persi al follow-up

Figura 18: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-010 (pazienti con espressione di PD-L1 TPS \geq 1%, popolazione *intent-to-treat*)



I risultati di efficacia erano simili nei bracci di trattamento con 2 mg/kg di peso corporeo e 10 mg/kg di peso corporeo di pembrolizumab. I risultati di efficacia relativi alla OS erano consistenti indipendentemente dalla datazione del campione tumorale (nuovo vs. archivio) sulla base di un confronto intergruppo.

Nelle analisi di sottogruppo, un ridotto beneficio di sopravvivenza di pembrolizumab rispetto a docetaxel è stato osservato nei pazienti che non avevano mai fumato o nei pazienti con tumori che presentavano mutazioni attivanti di EGFR che avevano ricevuto almeno una chemioterapia a base di platino e un inibitore della tirosin-chinasi; tuttavia, a causa del piccolo numero di pazienti, non è possibile trarre alcuna conclusione definitiva da questi dati.

L'efficacia e la sicurezza di pembrolizumab in pazienti con tumori che non esprimono PD-L1 non sono state stabilite.

Mesotelioma maligno della pleura

KEYNOTE-483: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con mesotelioma maligno della pleura (MPM) avanzato non resecabile o metastatico precedentemente non trattato

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino è stata studiata nel KEYNOTE-483, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato. I principali criteri di eleggibilità erano MPM avanzato non resecabile o metastatico senza precedente terapia sistemica per malattia avanzata/metastatica. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 3 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base al sottotipo istologico (epiteloide vs. non epiteloide). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa:

- Pembrolizumab 200 mg con pemetrexed 500 mg/m² e cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per un massimo di 6 cicli, seguito da pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane (n=222). Pembrolizumab è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1.
- Pemetrexed 500 mg/m² e cisplatino 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 mg/mL/min al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per un massimo di 6 cicli (n=218).

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo la valutazione dello sperimentatore sulla base dei criteri RECIST 1.1 modificati per il mesotelioma (mRECIST), fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane per 18 settimane e a seguire ogni 12 settimane.

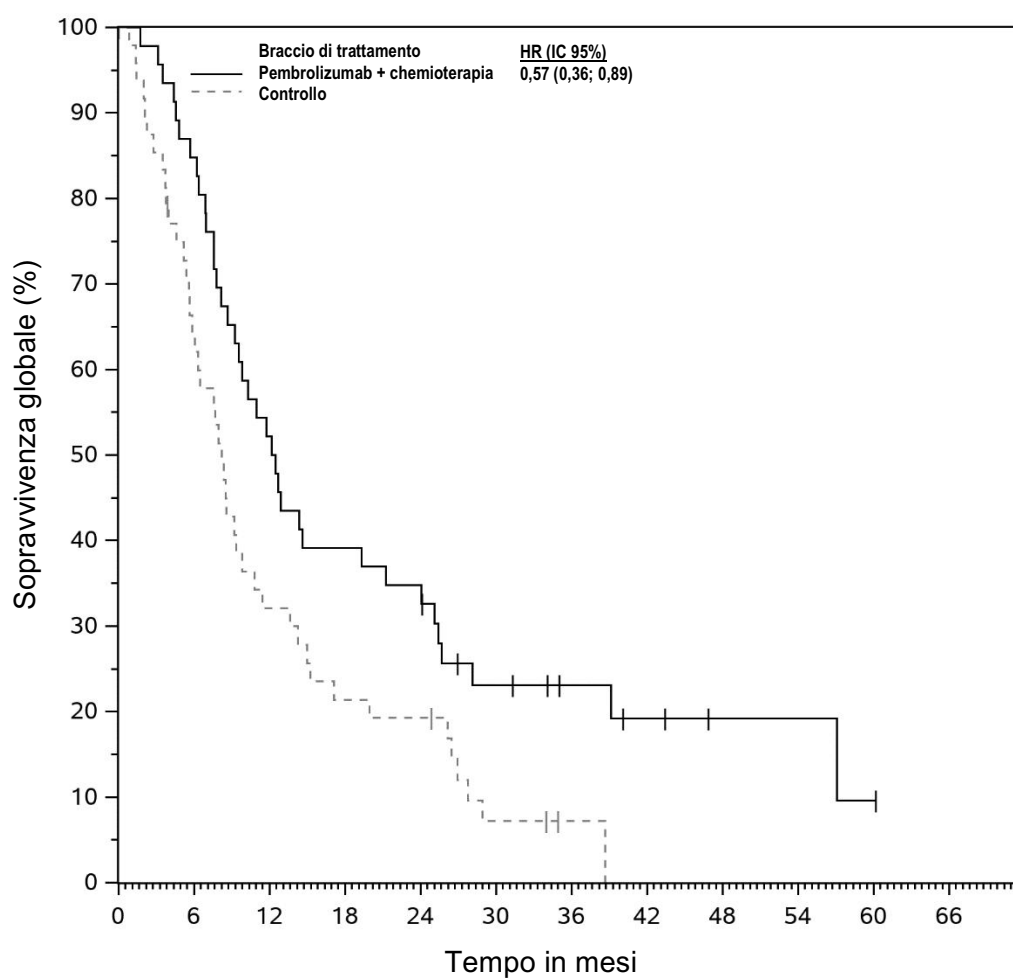
Tra i 95 pazienti con istologia non epiteloide nello studio KEYNOTE-483, le caratteristiche basali erano: età mediana di 71 anni (range: da 48 a 85 anni di età) con il 76% di età pari o superiore a 65 anni; 83% di sesso maschile; 85% di etnia bianca, 15% non segnalato o sconosciuto, 1% di etnia ispanica o latina e il 44% e il 56% dei pazienti avevano un Performance Status ECOG rispettivamente pari a 0 o 1.

L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli ulteriori outcome di efficacia erano la PFS, l'ORR e la DOR valutati dal BICR utilizzando i criteri mRECIST. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nella popolazione totale [HR 0,79; IC 95% 0,64, 0,98; p-value 0,0162] e della PFS all'analisi finale [HR 0,80; IC 95% 0,65, 0,99; p-value 0,0194] e dell'ORR all'analisi *ad interim* [52% (IC 95% 45, 59) vs. 29% (IC 95% 23, 35) p-value < 0,00001] nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere la chemioterapia da sola. Nella Tabella 22 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 19 e 20 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale con un tempo di follow-up mediano di 9,8 mesi (range: da 0,9 a 60,3 mesi) nei pazienti con mesotelioma maligno della pleura non epiteloide.

Tabella 22: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-483 per i pazienti con mesotelioma maligno della pleura non epitelioide

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane + Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino (n=46)	Pemetrexed + Chemioterapia contenente platino (n=49)
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	37 (80%)	44 (90%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,36; 0,89)	
Mediana in mesi† (IC 95%)	12,3 (8,7; 21,2)	8,2 (5,8; 9,8)
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	36 (78%)	38 (78%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,47 (0,29; 0,77)	
Mediana in mesi† (IC 95%)	7,1 (4,5; 9,8)	4,5 (4,0; 6,4)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)‡	41% (27; 57)	6% (1; 17)
Durata della risposta†		
Mediana in mesi (range)	11,1 (1,3+; 38,9+)	4,0 (2,4+; 5,2)
* In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata † Dal metodo del prodotto limite (Kaplan-Meier) per i dati censurati ‡ Basato sul metodo esatto per i dati binomiali		

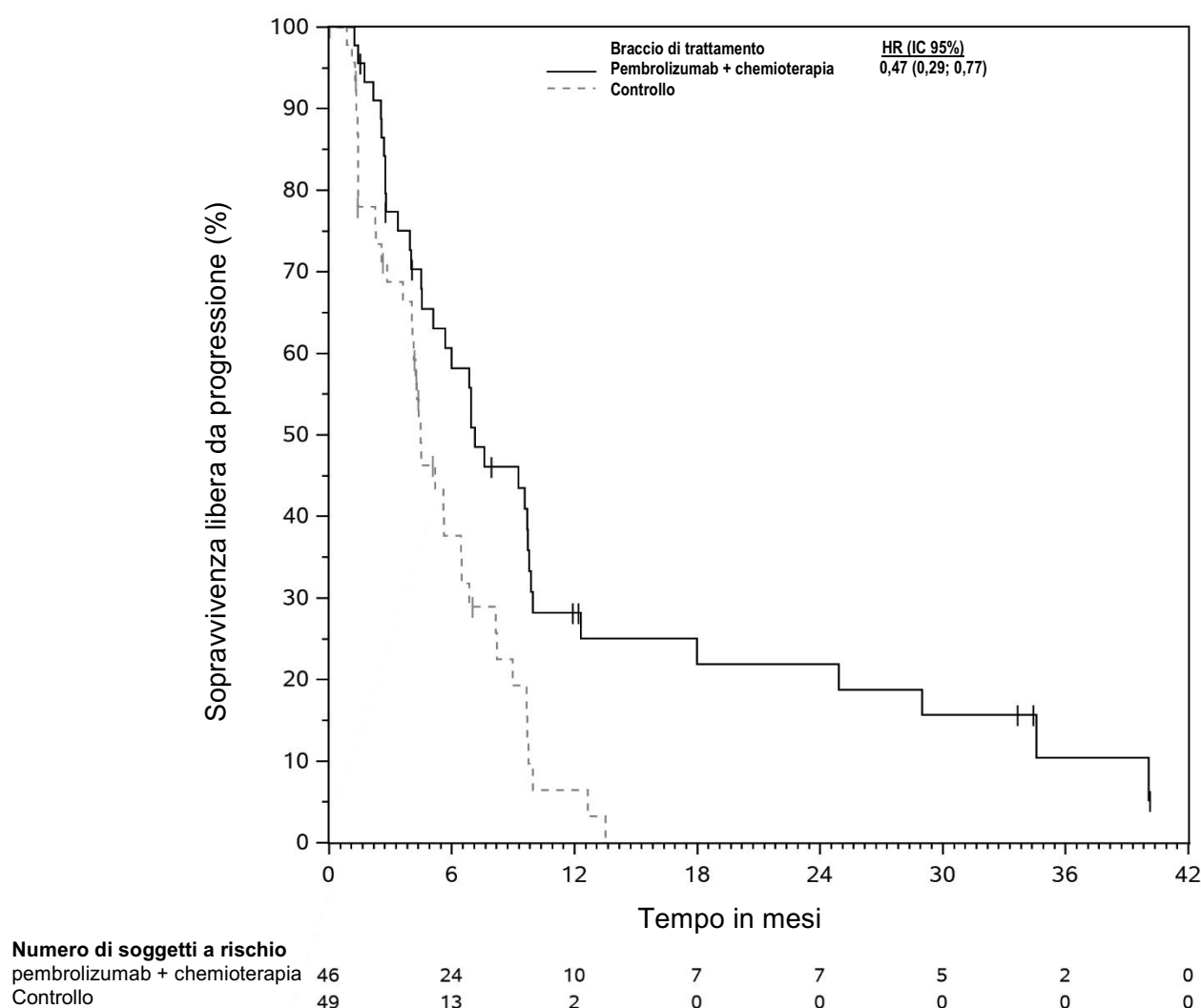
Figura 19: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nei pazienti con MPM non epitelioide nello studio KEYNOTE-483



Numero di soggetti a rischio

pembrolizumab + chemioterapia	46	39	24	18	16	9	6	4	2	2	1	0
Controllo	49	30	15	10	9	3	1	0	0	0	0	0

Figura 20: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con MPM non epitelioidi nello studio KEYNOTE-483



Linfoma di Hodgkin classico

KEYNOTE-204: studio controllato in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-204, uno studio randomizzato, in aperto, controllato condotto su 304 pazienti affetti da cHL recidivato o refrattario. I pazienti con polmonite non infettiva in fase attiva, sottoposti a HSCT allogenico negli ultimi 5 anni (o > 5 anni, ma con sintomi da GVHD), con malattia autoimmune attiva, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o con un'infezione attiva che richiedeva una terapia sistemica, non erano eleggibili per lo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base alla precedente ASCT (sì vs. no) e allo stato della malattia dopo terapia di prima linea (refrattario primario vs. recidiva inferiore a 12 mesi dopo il completamento vs. recidiva a 12 mesi o più dopo il completamento). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane
- Brentuximab vedotin (BV) 1,8 mg/kg di peso corporeo tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane.

I pazienti sono stati sottoposti a trattamento con pembrolizumab 200 mg tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o di progressione documentata della malattia o per un massimo di 35 cicli. Sono attualmente disponibili dati limitati sulla durata della

risposta dopo l'interruzione di pembrolizumab al ciclo 35. La risposta è stata valutata ogni 12 settimane, con la prima valutazione post-basale programmata alla Settimana 12.

Tra i 304 pazienti dello studio KEYNOTE-204, vi è una sottopopolazione costituita da 112 pazienti che hanno fallito un trapianto prima dell'arruolamento e 137 pazienti che hanno fallito 2 o più precedenti terapie e che non erano eleggibili ad ASCT al momento dell'arruolamento. Le caratteristiche basali di questi 249 pazienti erano: età mediana di 34 anni (11% di età pari o superiore a 65 anni); 56% di sesso maschile; 80% di etnia bianca e 7% di etnia asiatica; 58% e 41% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il 30% circa era refrattario alla chemioterapia di prima linea e il 45% circa era stato sottoposto in precedenza ad una procedura di ASCT. Il sottotipo istologico di cHL più rappresentato era la sclerosi nodulare (81% circa) e la malattia bulky, i sintomi B e il coinvolgimento del midollo osseo erano presenti rispettivamente in circa il 21%, 28% e 4% dei pazienti.

L'outcome primario di efficacia era la PFS e l'outcome secondario di efficacia era l'ORR, entrambi valutati dal BICR in accordo ai criteri rivisti nel 2007 dall'*International Working Group* (IWG). L'ulteriore outcome primario di efficacia, l'OS, non è stato formalmente valutato al momento dell'analisi. Nella popolazione ITT, il tempo mediano di follow-up per 151 pazienti trattati con pembrolizumab era di 24,9 mesi (range: da 1,8 a 42,0 mesi). L'analisi iniziale ha determinato un HR per la PFS di 0,65 (IC 95%: 0,48; 0,88) con un p-value unilaterale di 0,0027. L'ORR era di 66% per pembrolizumab rispetto a 54% per il trattamento standard con un p-value di 0,0225. I risultati di efficacia nella sottopopolazione sono riassunti nella Tabella 23. I risultati di efficacia in questa sottopopolazione erano coerenti con quelli della popolazione ITT. La Figura 21 mostra la curva di Kaplan-Meier per la PFS per questa sottopopolazione.

Tabella 23: Risultati di efficacia nei pazienti affetti da cHL che hanno fallito un trapianto prima dell'arruolamento o che hanno fallito 2 o più precedenti terapie e che non erano eleggibili ad ASCT nello studio KEYNOTE-204

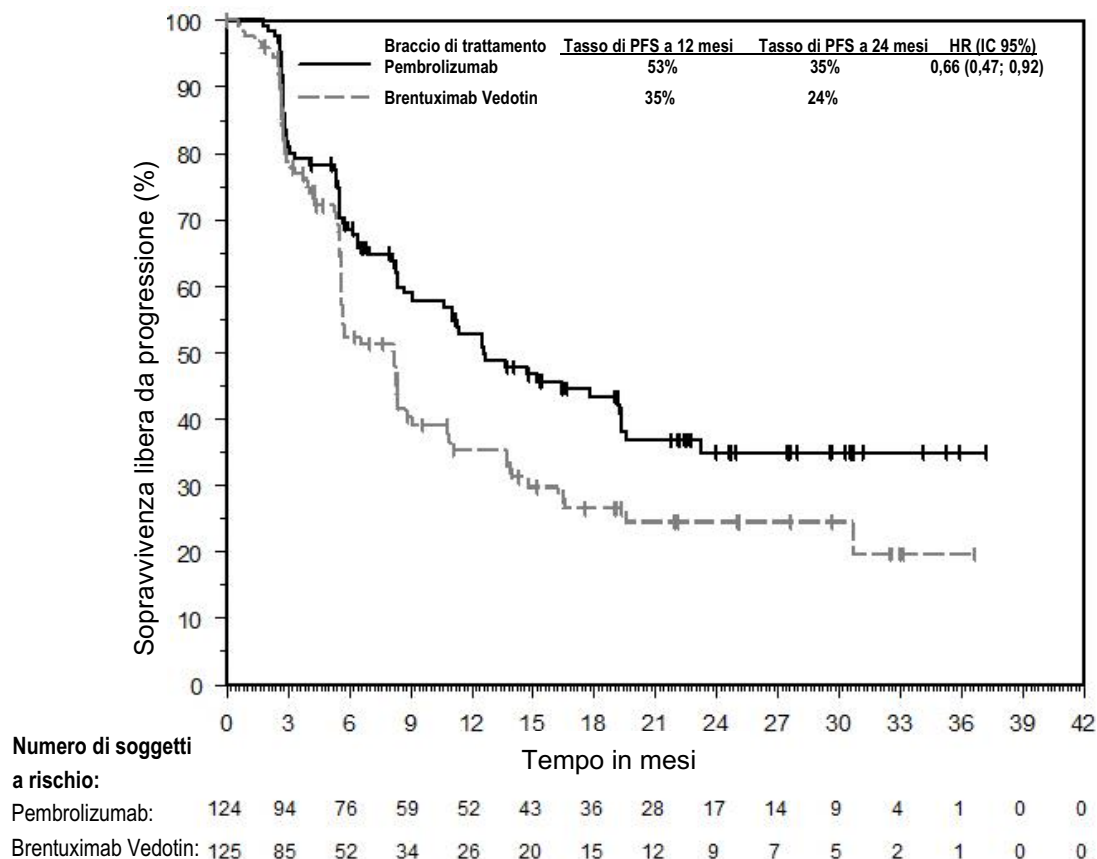
Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=124	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane n=125
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	68 (55%)	75 (60%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediana in mesi (IC 95%)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [‡] % (IC 95%)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Risposta completa	27%	22%
Risposta parziale	39%	33%
Malattia stabile	12%	23%
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Numero (% [¶]) di pazienti con durata ≥ 6 mesi	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Numero (% [¶]) di pazienti con durata ≥ 12 mesi	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta completa o parziale

[¶] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 21: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti affetti da cHL che hanno fallito un trapianto prima dell'arruolamento o che hanno fallito 2 o più precedenti terapie e che non erano eleggibili ad ASCT nello studio KEYNOTE-204



KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: studi in aperto in pazienti affetti da cHL recidivato o refrattario

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-087 e nel KEYNOTE-013, due studi multicentrici, in aperto in cui sono stati trattati 241 pazienti affetti da cHL. Questi studi hanno arruolato pazienti che avevano fallito il trattamento con ASCT e BV, pazienti non eleggibili ad ASCT per il mancato ottenimento di una remissione completa o parziale con la chemioterapia di salvataggio e che avevano fallito il trattamento con BV, oppure pazienti che avevano fallito il trattamento con ASCT e non avevano mai ricevuto BV. Cinque soggetti arruolati nello studio non erano eleggibili ad ASCT per motivi diversi dal fallimento della chemioterapia di salvataggio. Entrambi gli studi hanno incluso pazienti indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Pazienti con polmonite non infettiva in fase attiva, sottoposti a trapianto allogenico negli ultimi 5 anni (o > 5 anni ma affetti da GVHD), con una malattia autoimmune attiva o una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili per entrambi gli studi. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane (n=210; KEYNOTE-087) o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane (n=31; KEYNOTE-013) fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o di progressione documentata della malattia.

Tra i pazienti dello studio KEYNOTE-087, le caratteristiche basali erano: età mediana 35 anni (9% ≥ 65 anni); 54% di sesso maschile; 88% di etnia bianca; 49% e 51% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il numero mediano delle precedenti linee di terapia somministrate per il trattamento di cHL era 4 (range: da 1 a 12). L'81% era refrattario ad almeno una precedente linea di terapia, incluso il 34% che era refrattario alla prima linea di terapia. Il 61% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad una procedura di ASCT, il 38% non era eleggibile al trapianto; il 17% non era stato precedentemente trattato con brentuximab vedotin ed il 37% era stato

precedentemente sottoposto a radioterapia. I sottotipi di malattia erano 81% sclerosi nodulare, 11% cellularità mista, 4% ricco in linfociti e 2% deplezione linfocitaria.

Tra i pazienti dello studio KEYNOTE-013, le caratteristiche basali erano: età mediana 32 anni (7% ≥ 65 anni); 58% di sesso maschile; 94% di etnia bianca; 45% e 55% avevano un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il numero mediano delle precedenti linee di terapia somministrate per il trattamento di cHL era 5 (range: da 2 a 15). L'84% era refrattario ad almeno una precedente linea di terapia, incluso il 35% che era refrattario alla prima linea di terapia. Il 74% dei pazienti era stato sottoposto in precedenza ad una procedura di ASCT, il 26% non era eleggibile al trapianto ed il 45% era stato precedentemente trattato con radioterapia. I sottotipi di malattia erano 97% sclerosi nodulare e 3% cellularità mista.

Gli outcome primari di efficacia (ORR e CRR) sono stati valutati dal BICR in accordo ai criteri dell'IWG del 2007. Gli outcome secondari di efficacia erano la durata della risposta, la PFS e l'OS. La risposta è stata valutata nei KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013 ogni 12 e 8 settimane, rispettivamente, con la prima valutazione post-basale programmata alla Settimana 12. I principali risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 24.

Tabella 24: Risultati di efficacia negli studi KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013

Endpoint	KEYNOTE-087* Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=210	KEYNOTE-013† Pembrolizumab 10 mg/kg di peso corporeo ogni 2 settimane n=31
Tasso di risposta obiettiva‡		
ORR % (IC 95%)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Remissione completa	28%	19%
Remissione parziale	44%	39%
Durata della risposta‡		
Mediana in mesi (range)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Non raggiunta (0,0+; 45,6+)¶
% con durata ≥ 12 mesi	59%#	70% ^b
% con durata ≥ 24 mesi	45% ^β	---
% con durata ≥ 60 mesi	25% ^à	---
Tempo alla risposta		
Mediana in mesi (range)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	59 (28%)	6 (19%)
Tasso di OS a 12 mesi	96%	87%
Tasso di OS a 24 mesi	91%	87%
Tasso di OS a 60 mesi	71%	---

* Tempo mediano di follow-up di 62,9 mesi

† Tempo mediano di follow-up di 52,8 mesi

‡ Valutata dal BICR in accordo ai criteri dell'IWG del 2007 tramite scansione PET CT

§ Basata sui pazienti in risposta (n=150) secondo revisione indipendente

¶ Basata sui pazienti in risposta (n=18) secondo revisione indipendente

In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 62 pazienti con risposte della durata di 12 o più mesi

^b In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 7 pazienti con risposte della durata di 12 o più mesi

^β In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 37 pazienti con risposte della durata di 24 o più mesi

^à In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 4 pazienti con risposte della durata di 60 o più mesi

Efficacia nei pazienti anziani

Complessivamente, negli studi KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 e KEYNOTE-204 sono stati trattati con pembrolizumab 46 pazienti di età ≥ 65 anni affetti da cHL. I dati provenienti da questi pazienti sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni sull'efficacia in tale popolazione.

Carcinoma uroteliale

KEYNOTE-A39: studio controllato della terapia di associazione con enfortumab vedotin per il trattamento di prima linea del carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin è stata valutata nel KEYNOTE-A39, uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, che ha arruolato 886 pazienti con carcinoma uroteliale non resecabile o metastatico. Lo studio ha escluso i pazienti con malattia autoimmune o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori, metastasi attive a livello del sistema nervoso centrale, neuropatia sensoriale o motoria in corso di Grado ≥ 2 o diabete non controllato definito come emoglobina A1C (HbA1c) $\geq 8\%$ o HbA1c $\geq 7\%$ con sintomi associati al diabete, polmonite o altre forme di malattia polmonare interstiziale. I pazienti che avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante o i pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante dopo cistectomia sono stati inclusi nello studio se la recidiva era avvenuta > 12 mesi dal completamento della terapia. I pazienti erano considerati non eleggibili al cisplatino se presentavano almeno uno dei seguenti criteri: velocità di filtrazione glomerulare 30-59 mL/min, PS ECOG ≥ 2 , perdita dell'udito di Grado ≥ 2 o insufficienza cardiaca di Classe III NYHA. Ai pazienti randomizzati nel braccio chemioterapia a base di gemcitabina e platino era consentito ricevere un'immunoterapia di mantenimento. La randomizzazione è stata stratificata in base all'eleggibilità al cisplatino (eleggibile o non eleggibile), all'espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10 o CPS < 10 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit) e alle metastasi epatiche (presenti o assenti). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa;

- Pembrolizumab 200 mg nell'arco di 30 minuti al Giorno 1 ed enfortumab vedotin 1,25 mg/kg ai Giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni.
- Gemcitabina 1 000 mg/m² ai Giorni 1 e 8 e cisplatino 70 mg/m² o carboplatino (AUC 4,5 o 5 mg/mL/min, secondo le linee guida locali), a scelta dello sperimentatore, al Giorno 1 di ogni ciclo di 21 giorni.

Il trattamento con pembrolizumab ed enfortumab vedotin è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o per pembrolizumab fino a un massimo di 35 cicli (fino a circa 2 anni). La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane per 18 mesi e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali degli 886 pazienti con carcinoma uroteliale erano: età mediana di 69 anni; 77% di sesso maschile; e 67% di etnia bianca. Il 95% dei pazienti con malattia M1 e il 5% con malattia M0. Il 73% aveva un tumore primario nel tratto inferiore e il 27% aveva un tumore primario nel tratto superiore. Il 54% era eleggibile al cisplatino, il 58% aveva PD-L1 CPS ≥ 10 e il 72% dei pazienti aveva metastasi viscerali, incluso il 22% con metastasi epatiche. Il 20% aveva una funzione renale normale e il 37%, il 41% e il 2% erano affetti rispettivamente da insufficienza renale lieve, moderata o severa. Il 97% aveva PS ECOG di 0-1 e il 3% aveva PS ECOG pari a 2. L'85% aveva un'istologia di carcinoma a cellule transizionali (*transitional cell carcinoma*, TCC), il 2% aveva TCC con altra istologia e il 6% aveva TCC con differenziazione squamosa. Il 32% dei pazienti nel braccio chemioterapia a base di gemcitabina e platino aveva ricevuto un'immunoterapia di mantenimento.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST v1.1 e l'OS. Gli outcome secondari erano l'ORR e la durata della risposta valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST v1.1 e il tempo alla progressione del dolore (*time to pain progression*, TTPP).

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS, PFS e ORR nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a enfortumab vedotin rispetto ai pazienti randomizzati a ricevere chemioterapia a base di gemcitabina e platino.

Il tempo mediano di follow-up per i 442 pazienti trattati con pembrolizumab ed enfortumab vedotin è stato di 17,3 mesi (range: da 0,3 a 37,2 mesi). Nella Tabella 25 e nelle Figure 22 e 23 sono riassunti i principali risultati di efficacia.

Tabella 25: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-A39

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in associazione a Enfortumab vedotin n=442	Chemioterapia con Gemcitabina + Platino con o senza immunoterapia di mantenimento n=444
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	133 (30%)	226 (51%)
Mediana in mesi (IC 95%)	31,5 (25,4; NR)	16,1 (13,9; 18,3)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,58)	
p-value†	< 0,00001	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	223 (50%)	307 (69%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,45 (0,38; 0,54)	
p-value†	< 0,00001	
Tasso di risposta obiettiva‡		
ORR§ % (IC 95%)	68% (63,1; 72,1)	44% (39,7; 49,2)
p-value¶	< 0,00001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	NR (2,0+; 28,3+)	7,0 (1,5+; 30,9+)

* In base al modello di regressione dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value bilaterale in base al log-rank test stratificato

‡ Include solo i pazienti con malattia misurabile al basale

§ In base ai pazienti con la migliore risposta complessiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ P-value bilaterale basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato per espressione di PD-L1, eleggibilità al cisplatino e metastasi epatiche

NR = non raggiunto

Figura 22: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio KEYNOTE-A39

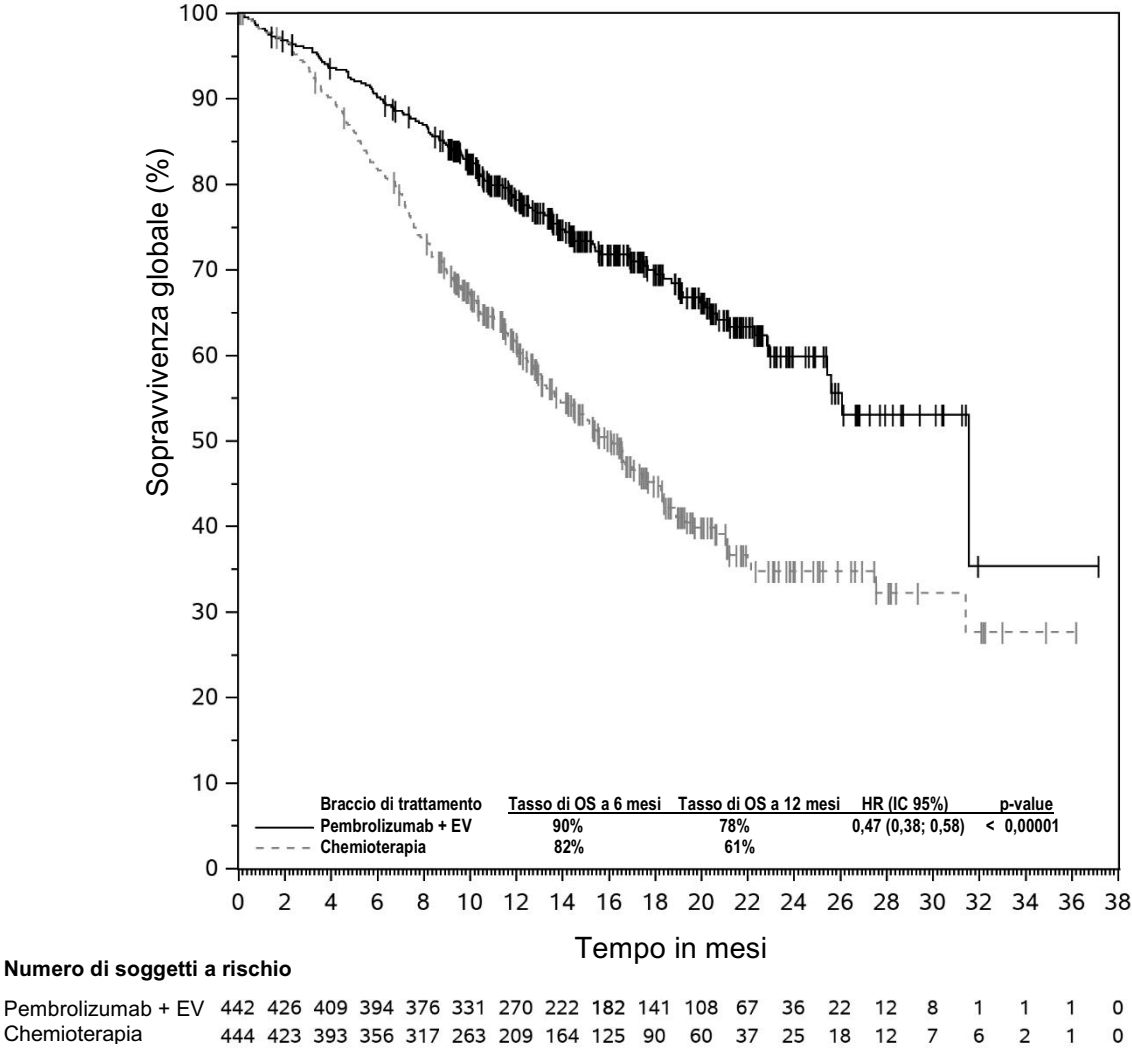
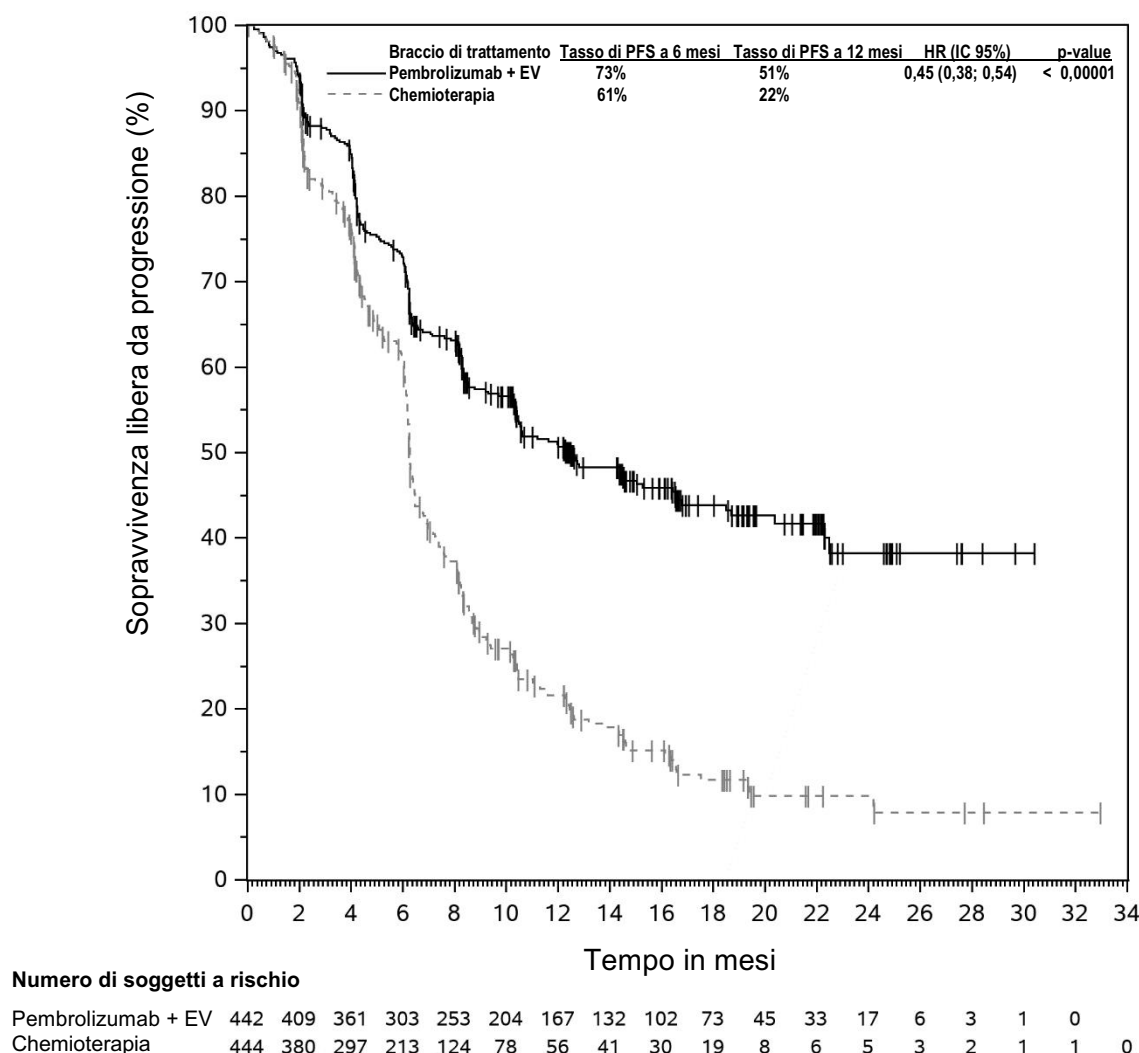


Figura 23: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-A39



KEYNOTE-045: studio controllato in pazienti con carcinoma uroteliale che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state valutate nel KEYNOTE-045, uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato (1:1), controllato, per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in pazienti con progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia contenente platino. I pazienti devono avere ricevuto un trattamento di prima linea contenente platino per la malattia localmente avanzata/metastatica o come trattamento neoadiuvante/adiuvante, con recidiva/progressione ≤ 12 mesi a seguito del completamento della terapia. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=270) oppure uno qualsiasi dei seguenti trattamenti chemioterapici scelta dallo sperimentatore somministrati per via endovenosa ogni 3 settimane (n=272): paclitaxel 175 mg/m² (n=84), docetaxel 75 mg/m² (n=84), o vinflunina 320 mg/m² (n=87). I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia. Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. I pazienti, in assenza di progressione della malattia, potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. Lo studio ha escluso i pazienti affetti da malattia autoimmune, una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori e pazienti trattati con più di 2 precedenti linee di chemioterapia sistemica per carcinoma uroteliale metastatico. I pazienti con Performance Status ECOG pari a 2 dovevano avere un'emoglobina ≥ 10 g/dL, non potevano avere metastasi epatiche e dovevano avere ricevuto l'ultima

dose del loro precedente trattamento chemioterapico ≥ 3 mesi prima dell'arruolamento. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita 9 settimane dopo la prima dose, poi ogni 6 settimane nel corso del primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali dei 542 pazienti randomizzati dello studio KEYNOTE-045, erano: età mediana di 66 anni (range: da 26 a 88), 58% di età pari o superiore a 65 anni; 74% di sesso maschile; 72% di etnia bianca e 23% di etnia asiatica; 56% con un Performance Status ECOG pari a 1 e 1% con un Performance Status ECOG pari a 2; 96% con malattia M1 e 4% con malattia M0. L'87% dei pazienti aveva metastasi viscerali, incluso il 34% con metastasi epatiche. L'86% dei pazienti aveva un tumore primario nel tratto inferiore e il 14% aveva un tumore primario nel tratto superiore. Il 15% dei pazienti aveva progressione della malattia a seguito della precedente chemioterapia neoadiuvante o adiuvante contenente platino. Il 21% dei pazienti aveva ricevuto 2 precedenti trattamenti sistemici per malattia metastatica. Il 76% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento contenente cisplatino, il 23% aveva ricevuto un precedente trattamento contenente carboplatino e l'1% era stato trattato con altri trattamenti a base di platino.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR (valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1) e la durata della risposta. Nella Tabella 26 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione ITT all'analisi finale. La Figura 24 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS in base ai risultati dell'analisi finale. Lo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS e ORR nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Non c'è stata una differenza statisticamente significativa tra pembrolizumab e la chemioterapia in termini di PFS.

Tabella 26: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale precedentemente trattati con chemioterapia nello studio KEYNOTE-045

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=270	Chemioterapia n=272
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	200 (74%)	219 (81%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,70 (0,57; 0,85)	
p-value [†]	< 0,001	
Mediana in mesi (IC 95%)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Numero (%) di pazienti con evento	233 (86%)	237 (87%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,96 (0,79; 1,16)	
p-value [†]	0,313	
Mediana in mesi (IC 95%)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Tasso di risposta obiettiva[‡]		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
p-value [§]	< 0,001	
Risposta completa	9%	3%
Risposta parziale	12%	8%
Malattia stabile	17%	34%
Durata della risposta^{‡,¶}		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Numero (% [#]) di pazienti con durata ≥ 6 mesi	46 (84%)	8 (47%)
Numero (% [#]) di pazienti con durata ≥ 12 mesi	35 (68%)	5 (35%)

* Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[†] In base al log-rank test stratificato

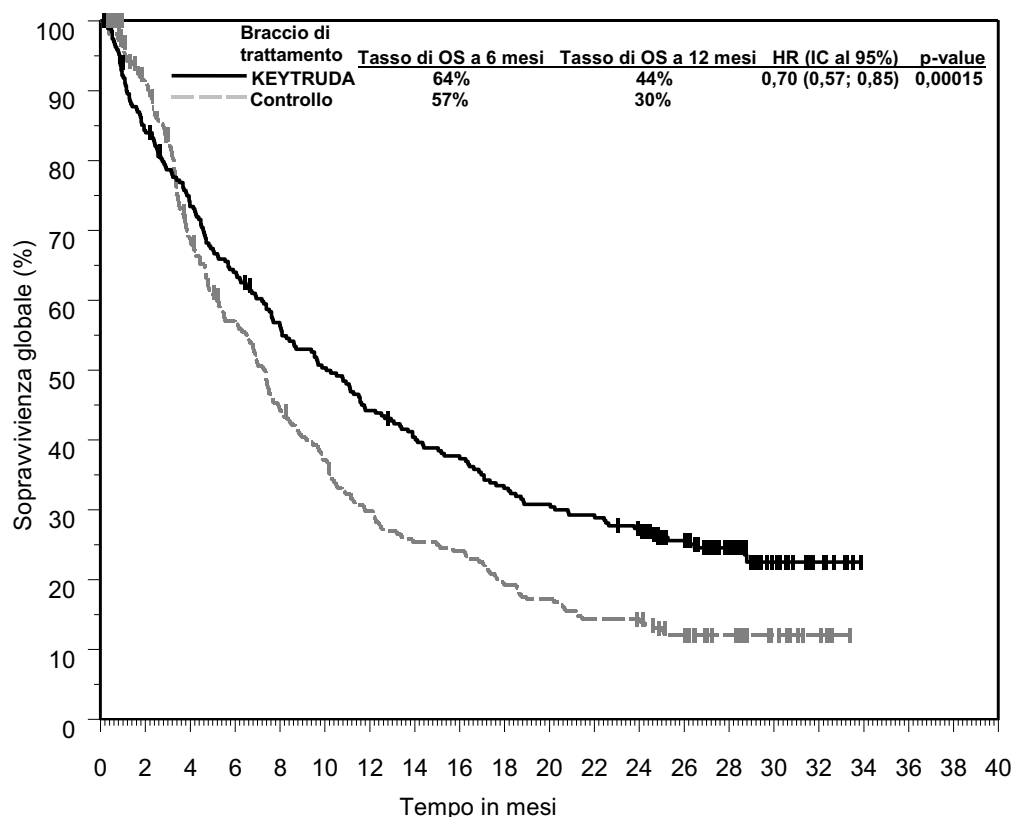
[‡] Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[§] In base al metodo di Miettinen e Nurminen

[¶] In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 24: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-045 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

KEYTRUDA:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Controllo:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

Nello studio KEYNOTE-045 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un PD-L1 CPS < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) vs. chemioterapia: n=176 (65%)] o ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) vs. chemioterapia: n=90 (33%)] in entrambi i bracci di trattamento con pembrolizumab e chemioterapia (vedere Tabella 27).

Tabella 27: OS secondo l'espressione di PD-L1

Espressione di PD-L1	Pembrolizumab	Chemioterapia	
	OS secondo l'espressione di PD-L1 Numero (%) di pazienti con evento*		Hazard Ratio† (IC 95%)
CPS <10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* In base all'analisi finale

† Hazard ratio (pembrolizumab rispetto alla chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

La valutazione della qualità di vita riportata dai pazienti (PRO) è stata effettuata utilizzando i questionari EORTC QLQ-C30. Dalla valutazione dei questionari EORTC QLQ-C-30 sullo stato di salute globale/QoL è stato osservato un tempo prolungato al peggioramento nei pazienti trattati con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore (HR 0,70; IC 95% 0,55-0,90). Oltre le 15 settimane di follow-up, i pazienti trattati con pembrolizumab mostravano uno stato di salute globale/QoL stabile, mentre quelli trattati con la chemioterapia scelta dallo sperimentatore mostravano un peggioramento dello stato di salute globale/QoL. Questi risultati dovrebbero essere interpretati nel contesto del disegno di studio in aperto e pertanto con cautela.

KEYNOTE-052: studio in aperto in pazienti con carcinoma uroteliale ineleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-052, uno studio multicentrico, in aperto per il trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in pazienti che non erano eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino. I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia. Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. I pazienti in assenza di progressione della malattia potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. Lo studio ha escluso i pazienti affetti da malattia autoimmune o da una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita 9 settimane dopo la prima dose, poi ogni 6 settimane nel corso del primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali dei 370 pazienti con carcinoma uroteliale che non erano eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino, erano: età mediana di 74 anni (82% di età pari o superiore a 65 anni); 77% di sesso maschile; 89% di etnia bianca e 7% di etnia asiatica. L'88% aveva malattia M1 e il 12% aveva malattia M0. L'85% dei pazienti aveva metastasi viscerali, incluso il 21% con metastasi epatiche. I motivi per l'ineleggibilità al cisplatino includevano: clearance della creatinina al basale inferiore a 60 mL/min (50%), Performance Status ECOG pari a 2 (32%), Performance Status ECOG pari a 2 e clearance della creatinina al basale inferiore a 60 mL/min (9%) e altri (insufficienza cardiaca di Classe III, neuropatia periferica di Grado 2 o superiore, e perdita dell'udito di Grado 2 o superiore; 9%). Il 90% dei pazienti era naïve al trattamento e il 10% aveva ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante o neoadiuvante contenente platino. L'81% dei pazienti aveva un tumore primario nel tratto inferiore e il 19% aveva un tumore primario nel tratto superiore.

L'outcome primario di efficacia era l'ORR valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano la durata della risposta, la PFS e l'OS. Nella Tabella 28 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione dello studio all'analisi finale basata su un tempo mediano di follow-up di 11,4 mesi (range: 0,1; 41,2 mesi) per tutti i pazienti.

Tabella 28: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale inelleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino nello studio KEYNOTE-052

Endpoint	n=370
Tasso di risposta obiettiva*	
ORR % (IC 95%)	29% (24; 34)
Tasso di controllo della malattia [†]	47%
Risposta completa	9%
Risposta parziale	20%
Malattia stabile	18%
Durata della risposta	
Mediana in mesi (range)	30,1 (1,4+; 35,9+)
% con durata ≥ 6 mesi	81% [‡]
Tempo alla risposta	
Mediana in mesi (range)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediana in mesi (IC 95%)	2,2 (2,1; 3,4)
Tasso di PFS a 6 mesi	33%
Tasso di PFS a 12 mesi	22%
OS	
Mediana in mesi (IC 95%)	11,3 (9,7; 13,1)
Tasso di OS a 6 mesi	67%
Tasso di OS a 12 mesi	47%

* Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[†] In base alla migliore risposta di malattia stabile o in miglioramento

[‡] In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 84 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

Nello studio KEYNOTE-052 è stata effettuata un'analisi nei pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS < 10 (n=251; 68%) o ≥ 10 (n=110; 30%) in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit (vedere Tabella 29).

Tabella 29: ORR e OS secondo l'espressione di PD-L1

Endpoint	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Tasso di risposta obiettiva*		
ORR % (IC 95%)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
OS		
Mediana in mesi (IC 95%)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Tasso di OS a 12 mesi	41%	61%

* BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

KEYNOTE-361 è uno studio di Fase III, in aperto, randomizzato, controllato, di pembrolizumab con o senza chemioterapia di combinazione a base di platino (cioè cisplatino o carboplatino con gemcitabina) rispetto alla chemioterapia come trattamento di prima linea in soggetti con carcinoma uroteliale metastatico o avanzato. I risultati dello studio KEYNOTE-361 su pembrolizumab in associazione a chemioterapia non hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1 (HR 0,78; IC 95%: 0,65, 0,93; p = 0,0033) e OS (HR 0,86; IC 95%: 0,72, 1,02; p = 0,0407) rispetto alla chemioterapia da sola. In base all'ordine di test gerarchico pre-specificato, non è stato possibile eseguire test formali per la significatività statistica

di pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. I principali risultati di efficacia di pembrolizumab in monoterapia nei pazienti per i quali lo sperimentatore ha selezionato carboplatino anziché cisplatino come migliore scelta di chemioterapia sono stati coerenti con i risultati dello studio KEYNOTE-052. I risultati di efficacia nei pazienti il cui tumore esprime PD-L1 con CPS ≥ 10 sono stati simili a quelli della popolazione totale per la quale è stato selezionato carboplatino come scelta di chemioterapia. Vedere Tabella 30 e Figure 25 e 26.

Tabella 30: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane o chemioterapia nei pazienti con carcinoma uroteliale precedentemente non trattato per i quali lo sperimentatore ha selezionato carboplatino anziché cisplatino come migliore scelta di chemioterapia nello studio KEYNOTE-361

Endpoint	Pembrolizumab n=170	Chemioterapia n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Chemioterapia CPS ≥ 10 n=89
Tasso di risposta obiettiva*				
ORR % (IC 95%)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Risposta completa	10%	11%	12%	18%
Risposta parziale	18%	31%	18%	28%
Durata della risposta*				
Mediana in mesi (range)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% con durata ≥ 12 mesi [†]	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Mediana in mesi (IC 95%)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
Tasso di PFS a 12 mesi	25%	24%	26%	31%
OS				
Mediana in mesi (IC 95%)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
Tasso di OS a 12 mesi	54%	51%	57%	54%

* Valutato dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1

[†] In base alle stime di Kaplan-Meier
NR = non raggiunto

Figura 25: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-361 (popolazione *intent-to-treat*, scelta di carboplatino)

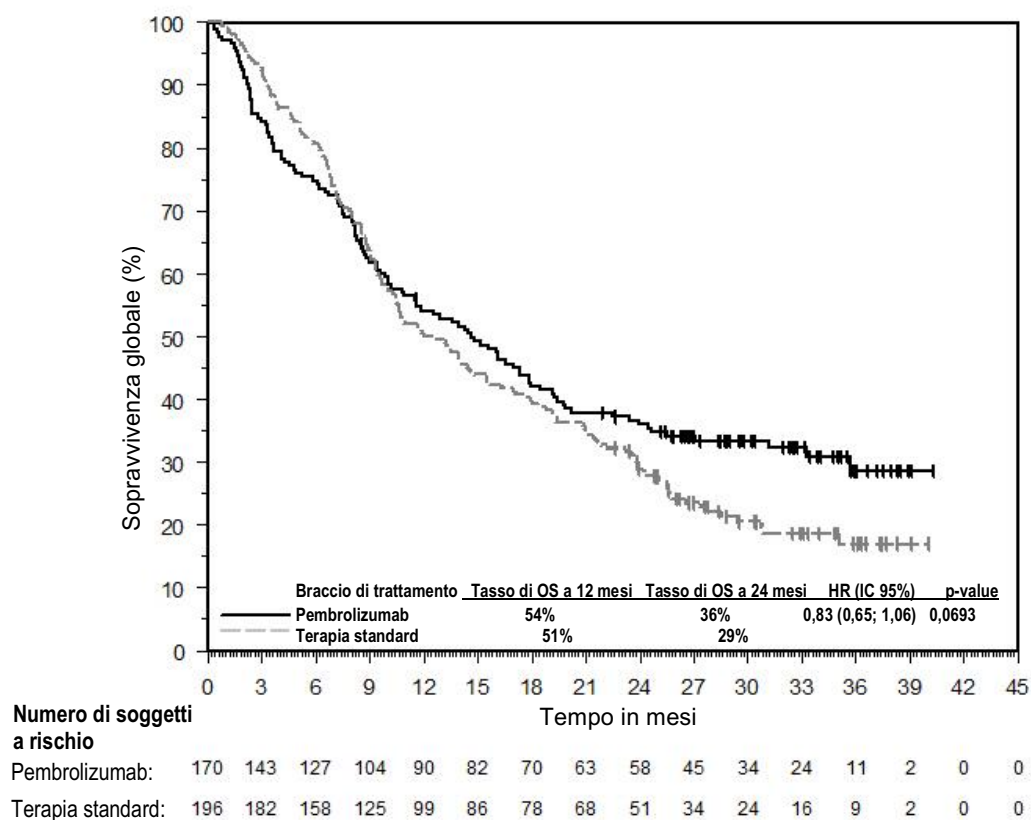
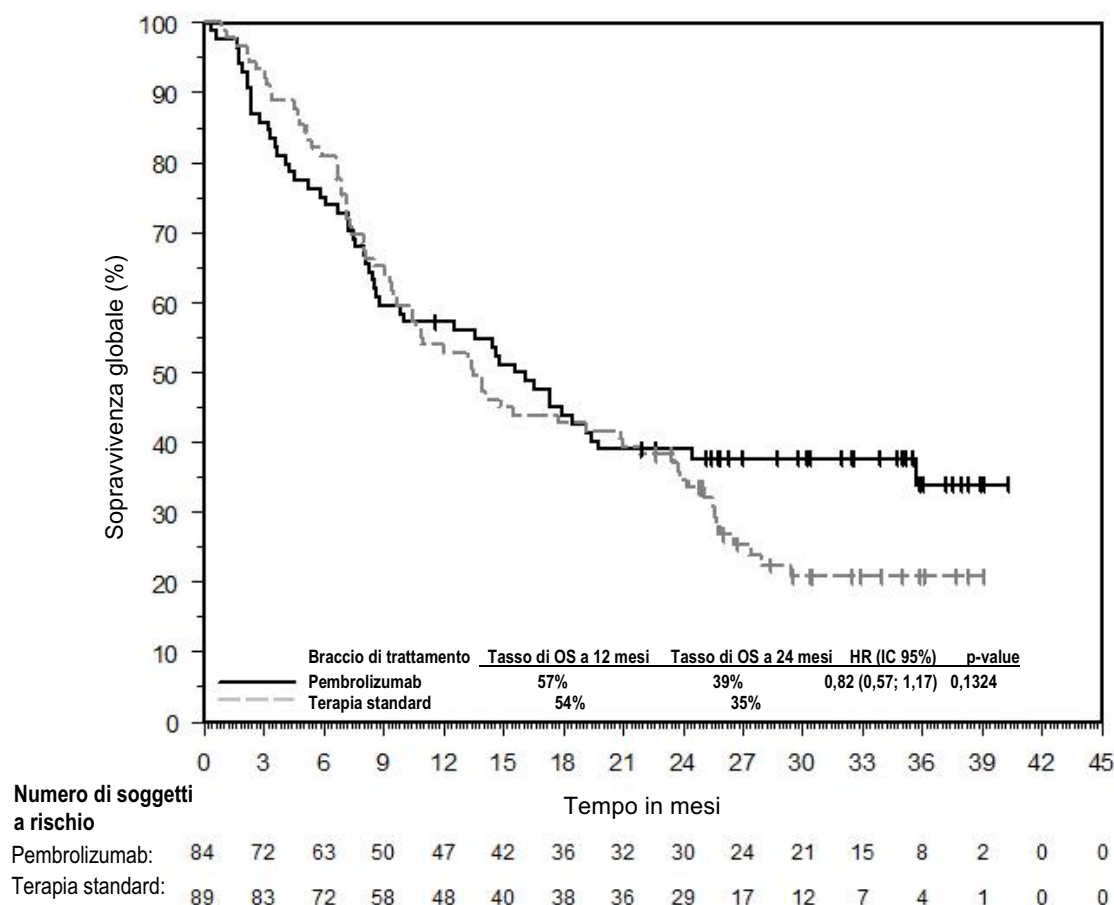


Figura 26: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-361 (pazienti con espressione di PD-L1 CPS ≥ 10 , popolazione *intent-to-treat*, scelta di carboplatino)



Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo

KEYNOTE-689: studio controllato del trattamento neoadiuvante e adiuvante in pazienti con HNSCC localmente avanzato resecabile

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-689, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato condotto su 714 pazienti con HNSCC localmente avanzato resecabile (Stadio III-IVA). I pazienti con malattia autoimmune attiva per cui era richiesta una terapia sistemica entro due anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base alla sede del tumore primario (orofaringe/cavità orale vs. laringe vs. ipofaringe), allo stadio del tumore secondo l'8ª edizione dell'AJCC (III vs. IVA) e allo stato di PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ vs. TPS $< 50\%$).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Braccio di trattamento A: pembrolizumab neoadiuvante 200 mg per 2 cicli prima della resezione chirurgica. Entro 6 settimane dall'intervento chirurgico, pembrolizumab 200 mg per 3 cicli in associazione a radioterapia + 3 cicli di cisplatino concomitante 100 mg/m² ogni 3 settimane per i pazienti con caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico oppure in associazione a radioterapia da sola per i pazienti senza caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico. Seguito da pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane fino a 12 cicli.
- Braccio di trattamento B: nessun trattamento neoadiuvante prima dell'intervento chirurgico. Entro 6 settimane dall'intervento chirurgico, radioterapia + 3 cicli di cisplatino concomitante 100 mg/m² ogni 3 settimane per i pazienti con caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico oppure radioterapia da sola per i pazienti senza caratteristiche patologiche ad alto rischio dopo l'intervento chirurgico.

Le caratteristiche patologiche ad alto rischio sono state definite come evidenza di margini positivi o estensione extranodale a seguito della resezione chirurgica.

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1, stabilita dal BICR, al completamento del trattamento (17 cicli), alla progressione della malattia che precludeva un intervento chirurgico definitivo, a recidiva della malattia nella fase adiuvante, alla progressione della malattia per coloro che non erano stati sottoposti a intervento chirurgico o che avevano subito una resezione non completa e sono entrati nella fase adiuvante o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita prima dell'intervento chirurgico alla Settimana 6 nella fase neoadiuvante. Dopo l'inizio della fase adiuvante, la valutazione dello stato del tumore è stata eseguita 12 settimane dopo la fine del trattamento con RT ± cisplatino e poi ogni 3 mesi fino alla fine del 3°anno; a seguire ogni 6 mesi fino alla fine del 5°anno. Nel braccio A, l'89% dei pazienti è stato sottoposto a intervento chirurgico rispetto all'88% del braccio B. Nel braccio A, il 29% dei pazienti ha ricevuto cisplatino più radioterapia e il 46% ha ricevuto radioterapia da sola. Nel braccio B, il 40% dei pazienti ha ricevuto cisplatino più radioterapia e il 39% ha ricevuto radioterapia da sola.

Tra i 714 pazienti dello studio KEYNOTE-689, 682 (96%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 682 pazienti erano: età mediana di 60 anni (range: da 22 a 87), 33% di età pari o superiore a 65 anni; 79% di sesso maschile; 78% di etnia bianca, 13% di etnia asiatica e 2,5% di etnia nera; 43% con PS ECOG pari a 1 e il 79% ex fumatore/fumatore. Il 4% dei pazienti aveva un tumore HPV positivo, il 26% aveva una malattia di Stadío III e il 74% aveva una malattia di Stadío IVA.

L'outcome primario di efficacia era l'EFS secondo BICR definita come il tempo dalla randomizzazione alla prima comparsa di uno qualsiasi dei seguenti eventi: progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo, progressione della malattia o recidiva locale o a distanza o decesso per qualsiasi causa. Il secondo tumore primitivo non è stato considerato un evento. Gli outcome aggiuntivi di efficacia erano il tasso di mPR valutato dal BIPR, l'OS e il tasso di pCR valutato dal BIPR.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'EFS (HR 0,73; IC 95% 0,58, 0,92; p-value 0,00411) nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a radioterapia con o senza cisplatino concomitante rispetto a quelli randomizzati a ricevere radioterapia con o senza cisplatino concomitante alla prima analisi *ad interim* pre-specificata nella popolazione totale. L'OS all'analisi *ad interim* non è stata formalmente testata. Nella Tabella 30 sono riassunti i principali risultati di efficacia per il sottogruppo pre-specificato di pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 a un tempo di follow-up mediano di 27,0 mesi (range: da 0,5 a 66,5 mesi). Le curve di Kaplan-Meier per l'EFS e l'OS sono mostrate nelle Figure 27 e 28.

Tabella 31: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-689 per i pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane con RT con o senza cisplatino n=347	RT con o senza cisplatino n=335
EFS		
Numero (%) di pazienti con evento	128 (37%)	156 (47%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	59,7 (37,9; NR)	29,6 (19,5; 41,9)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,70 (0,55; 0,89)	

p-value [‡]	0,00140	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	106 (31%)	128 (38%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	NR (NR; NR)	61,8 (49,2; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,72 (0,56; 0,94)	

* Dal metodo del prodotto limite (Kaplan-Meier) per i dati censurati

† In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata stratificata per sede del tumore primario e stadio del tumore

‡ P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per sede del tumore primario e stadio del tumore: rispetto al limite di un p-value unilaterale di 0,0124

NR = non raggiunto

Figura 27: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da evento per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-689 per i pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

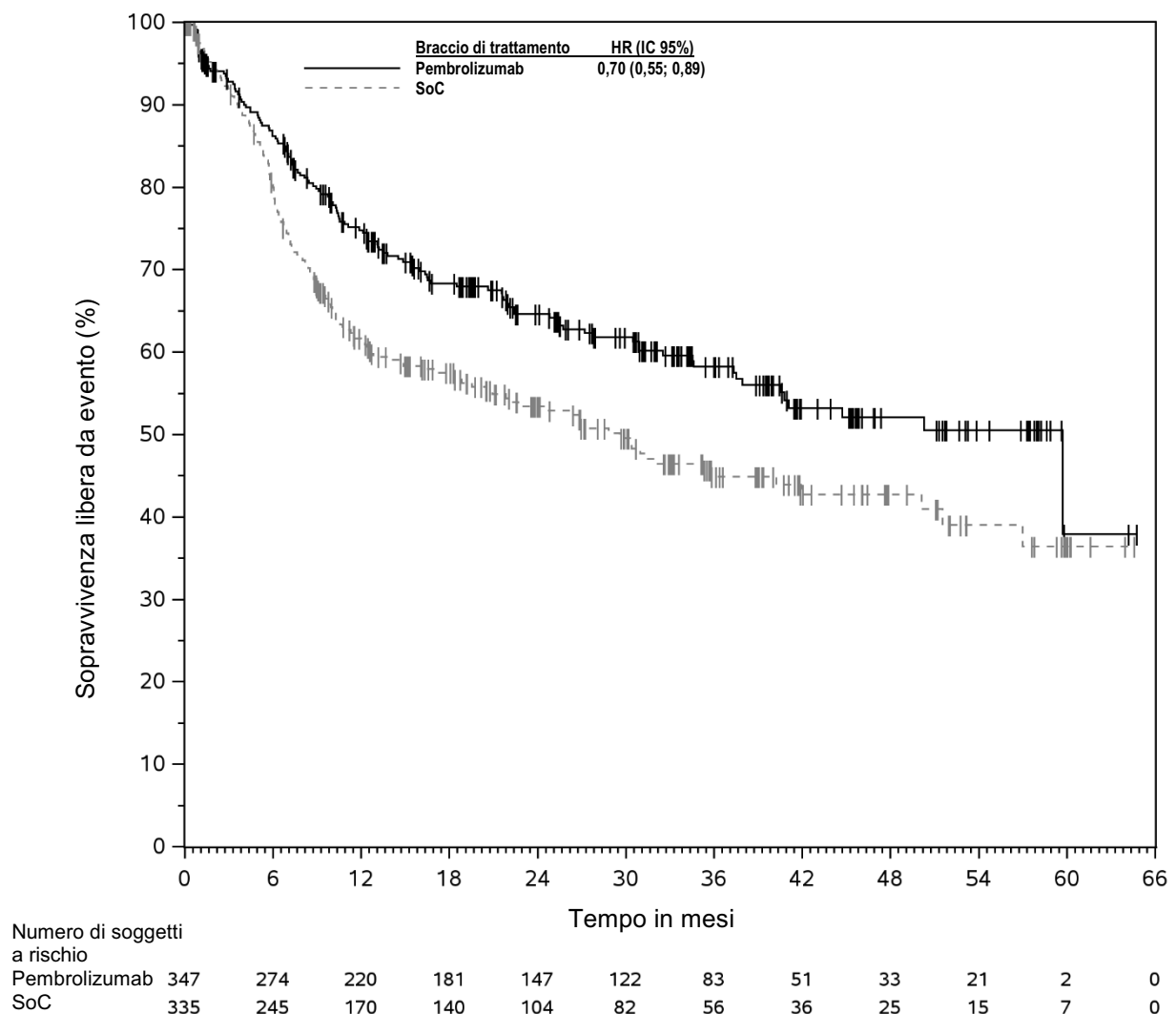
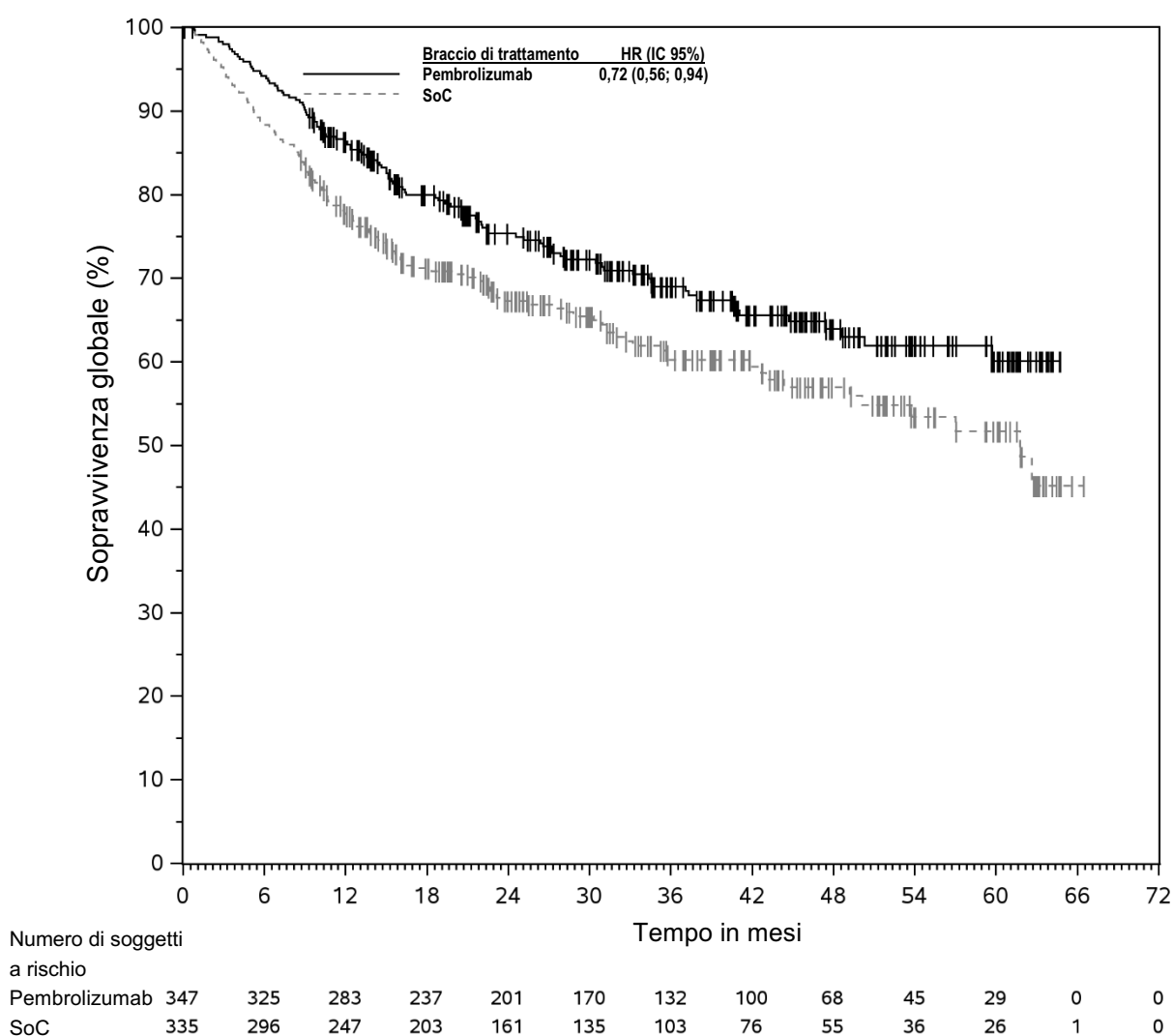


Figura 28: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-689 per i pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)



KEYNOTE-048: studio controllato in monoterapia e in terapia di associazione in pazienti con HNSCC naïve al trattamento nel setting ricorrente o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-048, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato, in pazienti con HNSCC della cavità orale, della faringe o della laringe, metastatico o ricorrente, istologicamente confermato, che non hanno ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia ricorrente o metastatica e che sono considerati non curabili con terapie locali. I pazienti con carcinoma nasofaringeo, affetti da malattia autoimmune attiva per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o i pazienti con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili allo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione tumorale di PD-L1 (TPS $\geq 50\%$ o $< 50\%$), allo stato di HPV (positivo o negativo) e al PS ECOG (0 vs. 1). I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane
- Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane, carboplatino AUC 5 mg/mL/min ogni 3 settimane o cisplatino 100 mg/m² ogni 3 settimane e 5-FU 1 000 mg/m²/d per 4 giorni consecutivi ogni 3 settimane (per un massimo di 6 cicli di platino e 5-FU)
- Cetuximab alla dose di carico di 400 mg/m² poi 250 mg/m² una volta a settimana, carboplatino AUC 5 mg/mL/min ogni 3 settimane o cisplatino 100 mg/m² ogni 3 settimane e 5-FU 1 000 mg/m²/d per 4 giorni consecutivi ogni 3 settimane (per un massimo di 6 cicli di platino e 5-FU)

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino a un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alla 9° Settimana, poi ogni 6 settimane per il primo anno e a seguire ogni 9 settimane fino a 24 mesi.

Tra gli 882 pazienti dello studio KEYNOTE-048, 754 (85%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 754 pazienti comprendevano: età mediana di 61 anni (range: da 20 a 94); 36% di età pari o superiore a 65 anni; 82% di sesso maschile; 74% di etnia bianca e 19% di etnia asiatica; 61% con Performance Status ECOG pari a 1; e 77% fumatore o ex fumatore. Le caratteristiche della malattia erano: 21% positivo all'HPV e 95% aveva malattia di Stadio IV (21% di Stadio IVa, 6% di Stadio IVb e 69% di Stadio IVc).

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS in tutti i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto al trattamento standard (HR 0,72; IC 95% 0,60-0,87) e nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia rispetto al trattamento standard. Nelle Tabelle 31 e 32 sono riassunti i principali risultati di efficacia di pembrolizumab nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 all'analisi finale dello studio KEYNOTE-048 eseguita con follow-up mediano di 13 mesi per pembrolizumab in associazione a chemioterapia e con follow-up mediano di 11,5 mesi per pembrolizumab in monoterapia. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS basate sull'analisi finale, sono mostrate nelle Figure 29 e 30.

Tabella 32: Risultati di efficacia di pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab + Chemioterapia contenente platino + 5-FU n=242	Trattamento standard* n=235
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	177 (73%)	213 (91%)
Mediana in mesi (IC 95%)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-value [‡]	0,00002	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	212 (88%)	221 (94%)
Mediana in mesi (IC 95%)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-value [‡]	0,03697	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Risposta completa	7%	3%
Risposta parziale	30%	33%
p-value [¶]	0,4586	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% con durata ≥ 6 mesi	54%	34%

* Cetuximab, platino e 5-FU

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per ECOG (0 vs. 1), stato di HPV (positivo vs. negativo) e stato di PD-L1 (fortemente positivo vs. non fortemente positivo)

Figura 29: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

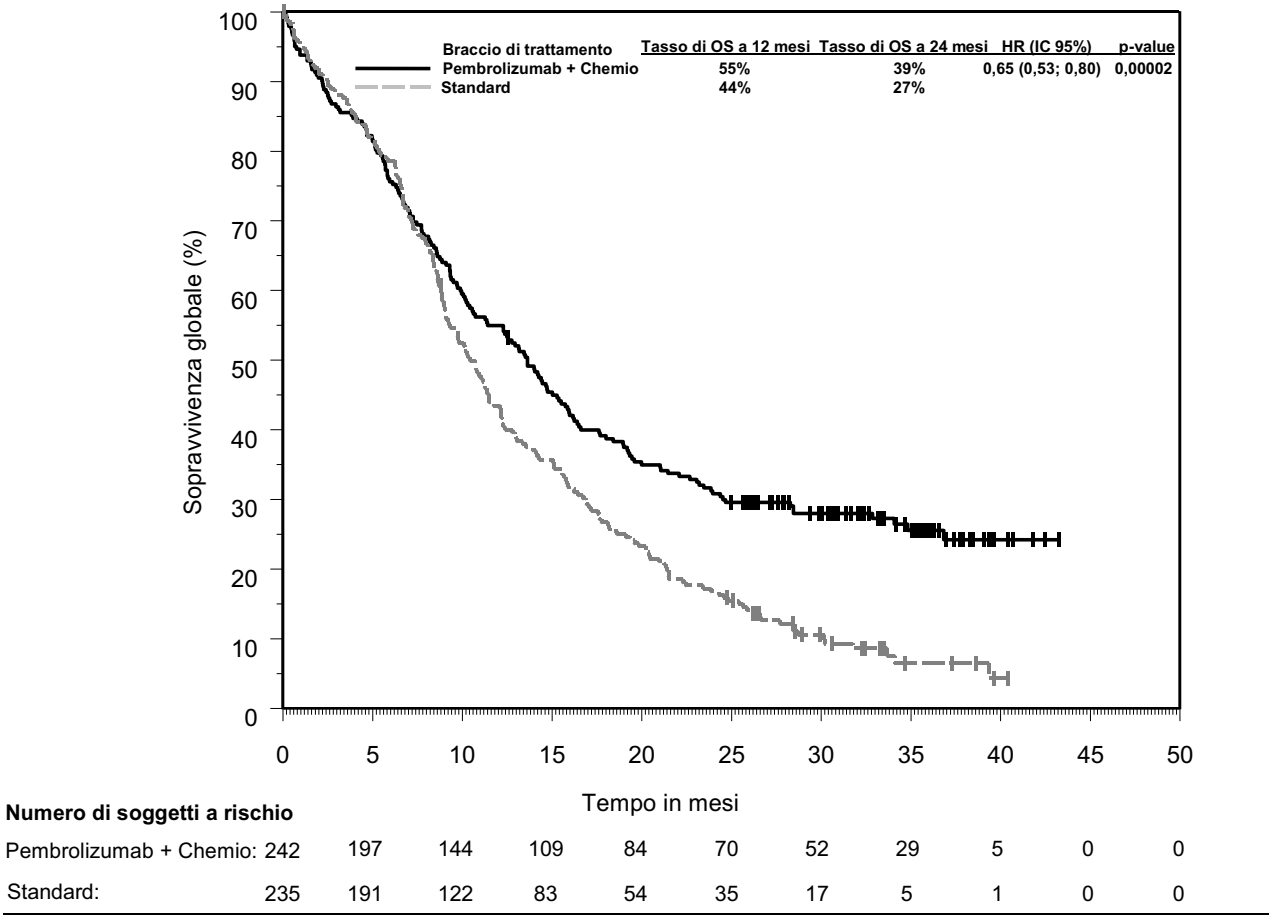


Tabella 33: Risultati di efficacia per pembrolizumab in monoterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab n=257	Trattamento standard* n=255
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	197 (77%)	229 (90%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-value [‡]	0,00133	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	228 (89%)	237 (93%)
Mediana in mesi (IC 95%)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-value [‡]	0,89580	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Risposta completa	5%	3%
Risposta parziale	14%	32%
p-value [¶]	1,0000	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% con durata ≥ 6 mesi	81%	36%

* Cetuximab, platino e 5-FU

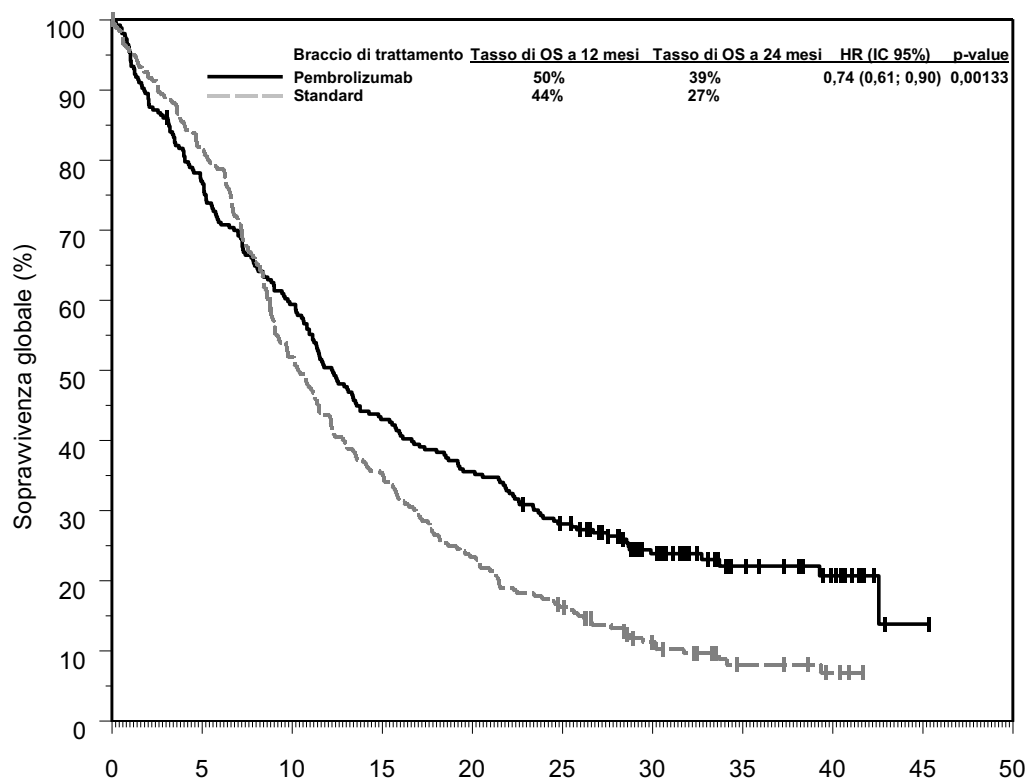
[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] In base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per ECOG (0 vs. 1), stato di HPV (positivo vs. negativo) e stato di PD-L1 (fortemente positivo vs. non fortemente positivo)

Figura 30: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per pembrolizumab in monoterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numero di soggetti a rischio		Tempo in mesi									
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

Nello studio KEYNOTE-048 è stata effettuata un'analisi nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 20 [pembrolizumab più chemioterapia: n=126 (49%) vs. trattamento standard: n=110 (43%) e pembrolizumab in monoterapia: n=133 (52%) vs. trattamento standard: n=122 (48%)] (vedere Tabella 34).

Tabella 34: Risultati di efficacia per pembrolizumab più chemioterapia e pembrolizumab in monoterapia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)

Endpoint	Pembrolizumab + Chemioterapia contenente platino + 5-FU n=126	Trattamento Standard* n=110	Pembrolizumab in monoterapia n=133	Trattamento Standard* n=122
OS				
Numero (%) di pazienti con evento	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediana in mesi (IC 95%)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-value [‡]	0,00044		0,00010	
Tasso di OS a 6 mesi (IC 95%)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
Tasso di OS a 12 mesi (IC 95%)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
Tasso di OS a 24 mesi (IC 95%)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Numero (%) di pazienti con evento	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediana in mesi (IC 95%)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-value [‡]	0,02951		0,46791	
Tasso di PFS a 6 mesi (IC 95%)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
Tasso di PFS a 12 mesi (IC 95%)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
Tasso di PFS a 24 mesi (IC 95%)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Tasso di risposta obiettiva				
ORR [§] % (IC 95%)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Durata della risposta				
Numero di pazienti che hanno risposto	54	42	31	44
Mediana in mesi (range)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuximab, platino e 5-FU

† In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

‡ In base al log-rank test stratificato

§ Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Nello studio KEYNOTE-048 è stata effettuata un'analisi esplorativa di sottogruppo nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS da ≥ 1 a < 20 [pembrolizumab più chemioterapia: n=116 (45%) vs. trattamento standard: n=125 (49%) e pembrolizumab in monoterapia: n=124 (48%) vs. trattamento standard: n=133 (52%)] (vedere Tabella 35).

Tabella 35: Risultati di efficacia per pembrolizumab più chemioterapia e pembrolizumab in monoterapia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-048 (CPS da ≥ 1 a < 20)

Endpoint	Pembrolizumab + Chemioterapia contenente platino + 5-FU n=116	Trattamento Standard* n=125	Pembrolizumab in monoterapia n=124	Trattamento Standard* n=133
OS				
Numero (%) di pazienti con evento	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
Tasso di OS a 6 mesi (IC 95%)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
Tasso di OS a 12 mesi (IC 95%)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
Tasso di OS a 24 mesi (IC 95%)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Numero (%) di pazienti con evento	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediana in mesi (IC 95%)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
Tasso di PFS a 6 mesi (IC 95%)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
Tasso di PFS a 12 mesi (IC 95%)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
Tasso di PFS a 24 mesi (IC 95%)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Tasso di risposta obiettiva				
ORR [‡] % (IC 95%)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Durata della risposta				
Numero di pazienti che hanno risposto	34	42	18	45
Mediana in mesi (range)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NR (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuximab, platino e 5-FU

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

NR = non raggiunto

KEYNOTE-040: studio controllato in pazienti con HNSCC che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state valutate nel KEYNOTE-040, uno studio multicentrico, in aperto, randomizzato, controllato, per il trattamento del HNSCC della cavità orale, della faringe o della laringe, ricorrente o metastatico, istologicamente confermato, in pazienti con progressione della malattia durante o dopo il trattamento con chemioterapia contenente platino per HNSCC ricorrente o metastatico o a seguito di trattamento con chemioterapia contenente platino come parte di una terapia di induzione, concomitante o adiuvante, e che non erano eleggibili alla terapia locale con intento curativo. I pazienti sono stati stratificati secondo l'espressione di PD-L1 (TPS $\geq 50\%$), lo stato di HPV e Performance Status ECOG e, successivamente, sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n = 247) oppure

uno dei tre trattamenti standard (n=248): metotrexato 40 mg/m² una volta alla settimana (n=64), docetaxel 75 mg/m² una volta ogni 3 settimane (n=99) o cetuximab alla dose di carico di 400 mg/m² seguita da 250 mg/m² una volta alla settimana (n=71). Il trattamento poteva proseguire oltre la progressione della malattia se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. Lo studio ha escluso i pazienti con carcinoma nasofaringeo, affetti da malattia autoimmune attiva per cui era richiesta una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento, una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o che erano stati precedentemente trattati con 3 o più regimi sistemici per HNSCC ricorrente e/o metastatico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita a 9 settimane, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 52 e, a seguire, ogni 9 settimane fino a 24 mesi.

Tra i 495 pazienti dello studio KEYNOTE-040, 129 (26%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un TPS \geq 50% in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit. Le caratteristiche basali dei 129 pazienti comprendevano: età mediana di 62 anni (40% di età pari o superiore a 65 anni); 81% di sesso maschile; 78% di etnia bianca, 11% di etnia asiatica e 2% di etnia nera; 23% e 77% con un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente; e il 19% con tumore positivo all'HPV. Il 67% dei pazienti aveva malattia M1 e la maggior parte aveva malattia di Stadío IV (il 32% di Stadío IV, il 14% di Stadío IVa, il 4% di Stadío IVb e il 44% di Stadío IVc). Il 16% dei pazienti aveva progressione della malattia a seguito della chemioterapia neoadiuvante o adiuvante contenente platino e l'84% aveva ricevuto 1-2 precedenti trattamenti per malattia metastatica.

L'outcome primario di efficacia era l'OS nella popolazione ITT. L'analisi iniziale ha evidenziato un HR per l'OS di 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01) con un p-value unilaterale di 0,0316. L'OS mediana era di 8,4 mesi per pembrolizumab rispetto a 7,1 mesi per il trattamento standard. Nella Tabella 36 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione TPS \geq 50%. La Figura 31 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS nella popolazione TPS \geq 50%.

Tabella 36: Efficacia di pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con HNSCC con TPS \geq 50% precedentemente trattati con chemioterapia contenente platino nello studio KEYNOTE-040

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=64	Trattamento standard* n=65
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	41 (64%)	56 (86%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,53 (0,35; 0,81)	
p-value [‡]	0,001	
Mediana in mesi (IC 95%)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Numero (%) di pazienti con evento	52 (81%)	58 (89%)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-value [‡]	0,003	
Mediana in mesi (IC 95%)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Tasso (%) a 6 mesi (IC 95%)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Tasso di risposta obiettiva[§]		
ORR % (IC 95%)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-value [¶]	0,0009	
Risposta completa	5%	2%
Risposta parziale	22%	8%
Malattia stabile	23%	23%
Durata della risposta^{§,#}		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Numero (% ^p) di pazienti con durata \geq 6 mesi	9 (66%)	2 (50%)

* Metotrexato, docetaxel o cetuximab

[†] Hazard ratio (pembrolizumab rispetto al trattamento standard) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value unilaterale in base al log-rank test

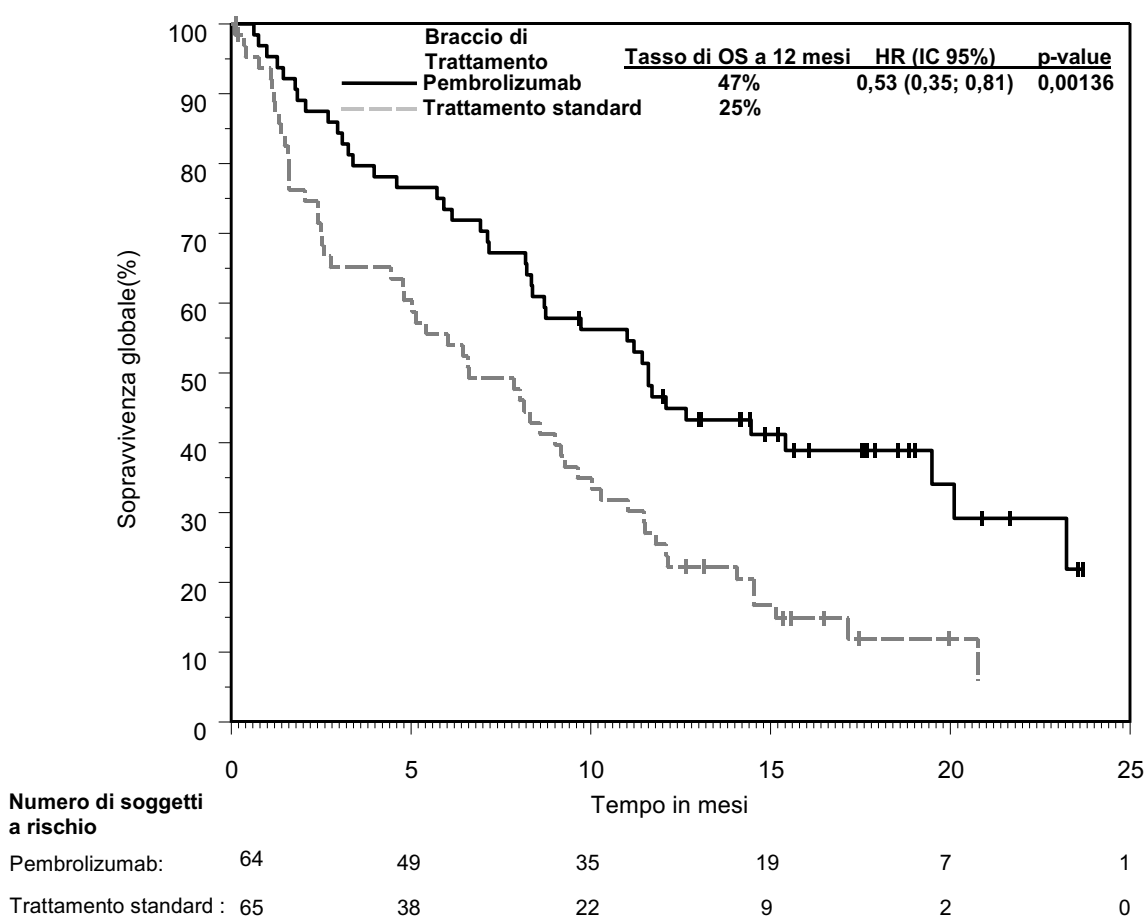
[§] Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen

[#] In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

^p In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 31: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento in pazienti con espressione di PD-L1 (TPS \geq 50%) nello studio KEYNOTE-040



Carcinoma a cellule renali

KEYNOTE-426: studio controllato della terapia di associazione ad axitinib in pazienti con RCC naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione ad axitinib è stata studiata nel KEYNOTE-426, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato, condotto su pazienti con RCC avanzato con componente a cellule chiare, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1 e dalla categoria di rischio secondo i criteri dell'*International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC). Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da malattia autoimmune o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La randomizzazione è stata stratificata in base alla categoria di rischio (favorevole vs. intermedio vs. sfavorevole) e in base alla regione geografica (Nord America vs. Europa occidentale vs. "Resto del mondo"). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane in associazione ad axitinib 5 mg per via orale, due volte al giorno. Ai pazienti che hanno tollerato axitinib 5 mg due volte al giorno per 2 cicli di trattamento consecutivi (cioè 6 settimane) senza eventi avversi di Grado > 2 correlati al trattamento con axitinib e con pressione arteriosa ben controllata a $\leq 150/90$ mm Hg, è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 7 mg due volte al giorno. Sulla base degli stessi criteri è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 10 mg due volte al giorno. Per gestire la tossicità, axitinib poteva essere interrotto o ridotto a 3 mg due volte al giorno e successivamente a 2 mg due volte al giorno.
- sunitinib 50 mg per via orale, una volta al giorno per 4 settimane seguite da 2 settimane di sospensione.

Il trattamento con pembrolizumab e axitinib è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 come stabilito dal BICR o confermato dallo sperimentatore, fino

alla comparsa di tossicità inaccettabile o, per pembrolizumab, fino ad un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab e axitinib è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale, dopo la randomizzazione alla Settimana 12, poi ogni 6 settimane fino alla Settimana 54 e a seguire ogni 12 settimane.

Un totale di 861 pazienti è stato randomizzato. Le caratteristiche della popolazione dello studio erano: età mediana di 62 anni (range: da 26 a 90); 38% di età pari o superiore a 65 anni; 73% di sesso maschile; 79% di etnia bianca e 16% di etnia asiatica; l'80% aveva un Karnofsky Performance Score (KPS) di 90-100 e il 20% aveva un KPS di 70-80; la distribuzione dei pazienti sulla base delle categorie di rischio IMDC è stata 31% favorevole, 56% intermedio e 13% sfavorevole.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta, valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS (HR 0,53; IC 95% 0,38, 0,74; p-value = 0,00005) e della PFS (HR 0,69; IC 95% 0,56, 0,84; p-value = 0,00012) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione rispetto a quelli nel braccio sunitinib nella sua analisi *ad interim* pre-specificata. Nella Tabella 37 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 32 e 33 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS, basate sull'analisi finale con un tempo mediano di follow-up di 37,7 mesi.

Tabella 37: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-426

Endpoint	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	193 (45%)	225 (52%)
Mediana in mesi (IC 95%)	45,7 (43,6; ND)	40,1 (34,3; 44,2)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-value†	0,00062	
PFS‡		
Numero (%) di pazienti con evento	286 (66%)	301 (70%)
Mediana in mesi (IC 95%)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-value†	< 0,00001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR§ % (IC 95%)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Risposta completa	10%	3%
Risposta parziale	50%	36%
p-value¶	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Numero (%) di pazienti con durata ≥ 30 mesi	87 (45%)	29 (32%)

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value nominale in base al log-rank test stratificato

‡ Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ P-value nominale in base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per gruppo di rischio IMDC e regione geografica. All'analisi *ad interim* pre-specificata dell'ORR (tempo mediano di follow-up di 12,8 mesi), è stata raggiunta una superiorità statisticamente significativa per l'ORR rispetto a pembrolizumab più axitinib con sunitinib, p-value < 0,0001

In base alle stime di Kaplan-Meier

ND = non disponibile

Figura 32: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-426 (popolazione *intent-to-treat*)

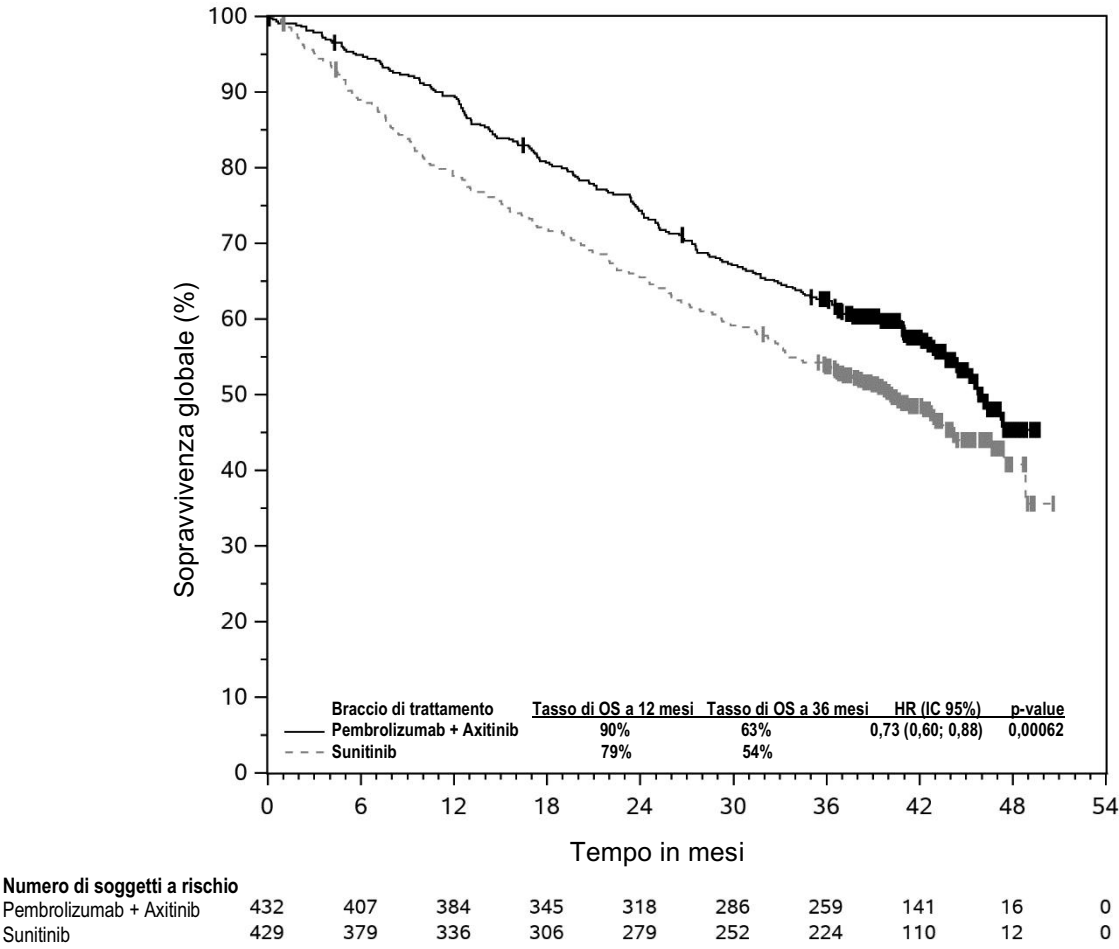
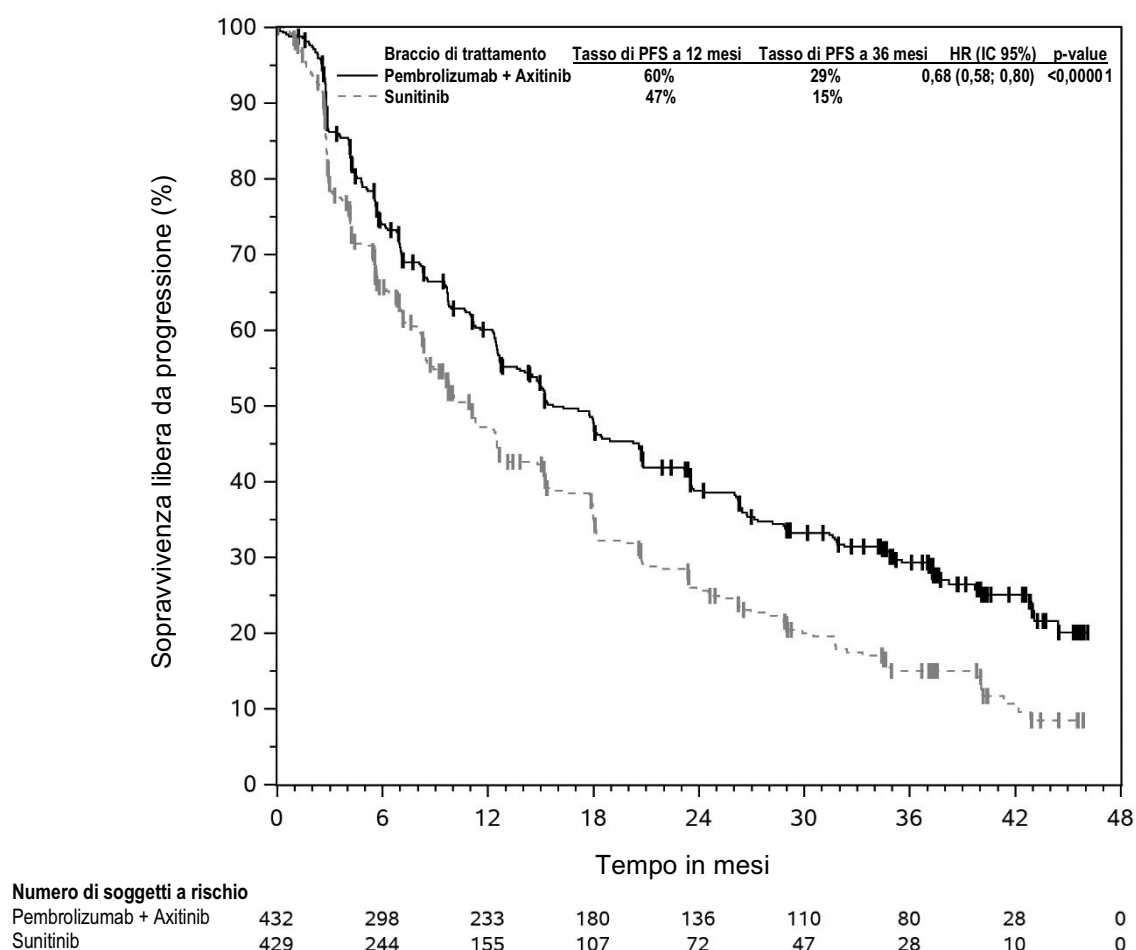


Figura 33: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-426 (popolazione *intent-to-treat*)



Nello studio KEYNOTE-426 sono state effettuate analisi di sottogruppo nei pazienti che avevano PD-L1 CPS ≥ 1 [pembrolizumab/axitinib in associazione: n=243 (56%) vs. sunitinib: n=254 (59%)] e CPS < 1 [pembrolizumab/axitinib in associazione: n = 167 (39%) vs. sunitinib: n=158 (37%)]. I benefici in termini di OS e PFS sono stati osservati indipendentemente dai livelli di espressione di PD-L1.

Lo studio KEYNOTE-426 non era potenziato per valutare l'efficacia nei singoli sottogruppi.

La Tabella 38 riassume i risultati di efficacia, in base alla categoria di rischio IMDC, ottenuti all'analisi finale di OS con un tempo mediano di follow-up di 37,7 mesi.

Tabella 38: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-426 in base alla categoria di rischio IMDC

Endpoint*	Pembrolizumab + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS	Tasso di OS a 12 mesi, % (IC 95%)		HR OS (IC 95%)
Favorevole	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Intermedio	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)

Sfavorevole	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Mediana (IC 95%), mesi		HR PFS (IC 95%)
Favorevole	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Intermedio	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Sfavorevole	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
ORR confermato	% (IC 95%)		Differenza ORR, % (IC 95%)
Favorevole	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Intermedio	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Sfavorevole	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) per le categorie di rischio favorevole, intermedio e sfavorevole per pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib erano rispettivamente di: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): studio controllato della terapia di associazione con lenvatinib in pazienti con RCC naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a lenvatinib è stata studiata nel KEYNOTE-581 (CLEAR), uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, condotto su 1 069 pazienti con RCC avanzato con componente a cellule chiare, comprese altre caratteristiche istologiche come sarcomatoide e papillare nel *setting* di prima linea. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La randomizzazione è stata stratificata in base alla regione geografica (Nord America *versus* Europa occidentale *versus* "Resto del mondo") e in base ai gruppi prognostici del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (favorevole *versus* intermedio *versus* sfavorevole).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane fino a 24 mesi in associazione a lenvatinib 20 mg per via orale una volta al giorno.
- lenvatinib 18 mg per via orale una volta al giorno in associazione ad everolimus 5 mg per via orale una volta al giorno.
- sunitinib 50 mg per via orale una volta al giorno per 4 settimane seguite da 2 settimane di sospensione del trattamento.

Il trattamento è stato proseguito fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o alla progressione della malattia secondo la valutazione dello sperimentatore e confermata dal BICR secondo i criteri RECIST 1.1. La somministrazione di pembrolizumab con lenvatinib è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito per un massimo di 24 mesi; tuttavia, il trattamento con lenvatinib poteva essere proseguito oltre i 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale e poi ogni 8 settimane.

Le caratteristiche al basale della popolazione dello studio (355 pazienti nel braccio pembrolizumab con lenvatinib e 357 nel braccio sunitinib) erano: età mediana di 62 anni (range: da 29 a 88 anni); 41% di età pari o superiore a 65 anni; 74% di sesso maschile; 75% di etnia bianca, 21% di etnia asiatica, 1% di etnia nera e il 2% di altre razze; il 17% e l'83% dei pazienti aveva un KPS al basale rispettivamente di 70-80 e 90-100; la distribuzione dei pazienti sulla base delle categorie di rischio IMDC è stata del 33% favorevole, del 56% intermedia e del 10% sfavorevole e sulla base dei gruppi prognostici MSKCC è stata del 27% favorevole, del 64% intermedia e del 9% sfavorevole. La malattia metastatica era presente nel 99% dei pazienti e la malattia localmente avanzata era presente nell'1%. Le sedi comuni di metastasi nei pazienti erano polmoni (69%), linfonodi (46%) e ossa (26%).

L'outcome primario di efficacia era la PFS valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. I principali outcome secondari di efficacia comprendevano l'OS e l'ORR. Lo studio ha dimostrato

miglioramenti statisticamente significativi di PFS (HR 0,39; IC 95% 0,32, 0,49; p-value < 0,0001), OS (HR 0,66; IC 95% 0,49, 0,88; p-value 0,0049) e ORR (71%; [IC 95% 66, 76] vs. 36%; [IC 95% 31, 41]; p-value < 0,0001) nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a lenvatinib rispetto a sunitinib all'analisi *ad interim* pre-specificata, con un tempo mediano di follow-up di sopravvivenza di 26,5 mesi e durata mediana del trattamento con pembrolizumab e lenvatinib di 17,0 mesi. L'analisi primaria di OS non è stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive.

Nella Tabella 39 e nelle Figure 34 e 35 sono riassunti i risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-581 (CLEAR) all'analisi finale specificata dal protocollo con un tempo mediano di follow-up di 49,4 mesi. I risultati della PFS erano coerenti tra i sottogruppi pre-specificati, i gruppi prognostici MSKCC e lo stato dell'espressione tumorale di PD-L1. Nella Tabella 40 sono riassunti i risultati di efficacia secondo il gruppo prognostico MSKCC.

Tabella 39: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane e Lenvatinib n=355	Sunitinib n=357
PFS*		
Numero (%) di pazienti con evento	207 (58%)	214 (60%)
Mediana in mesi (IC 95%)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-value [‡]	< 0,0001	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	149 (42%)	159 (45%)
Mediana in mesi (IC 95%)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-value [‡]	0,0424	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] % (IC 95%)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Risposta completa	18%	5%
Risposta parziale	53%	32%
p-value [¶]	< 0,0001	
Durata della risposta [#]		
Mediana in mesi (range)	26.7 (1.64+; 55.92+)	14.7 (1.64+; 54.08+)

* L'analisi primaria della PFS comprendeva la censura per un nuovo trattamento antitumorale. I risultati per la PFS con e senza censura per il nuovo trattamento antitumorale sono stati coerenti

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value nominale, bilaterale in base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] P-value nominale bilaterale basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato.

Alla precedente analisi finale pre-specificata dell'ORR (tempo di follow-up mediano di 17,3 mesi), è stata raggiunta una superiorità statisticamente significativa per l'ORR confrontando pembrolizumab e lenvatinib con sunitinib (odds ratio: 3,84 [IC 95%: 2,81; 5,26], p-value < 0,0001)

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

NR = non raggiunto

L'analisi finale di OS non è stata aggiustata per tenere conto delle terapie successive, con 195/357 (54,6%) pazienti nel braccio sunitinib e 56/355 (15,8%) pazienti nel braccio pembrolizumab più lenvatinib che hanno ricevuto una successiva terapia con anti-PD-1/PD-L1.

Figura 34: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)

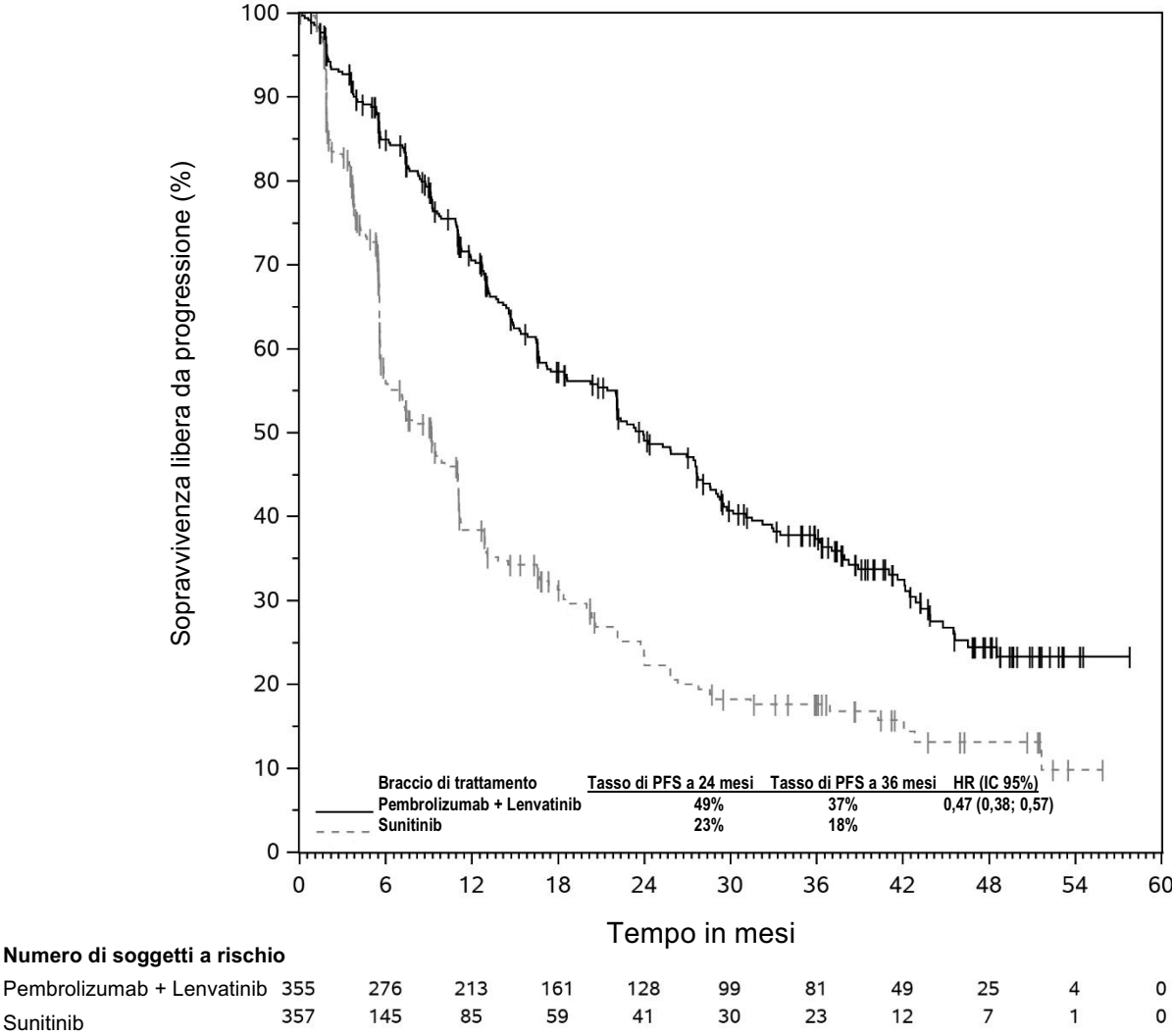
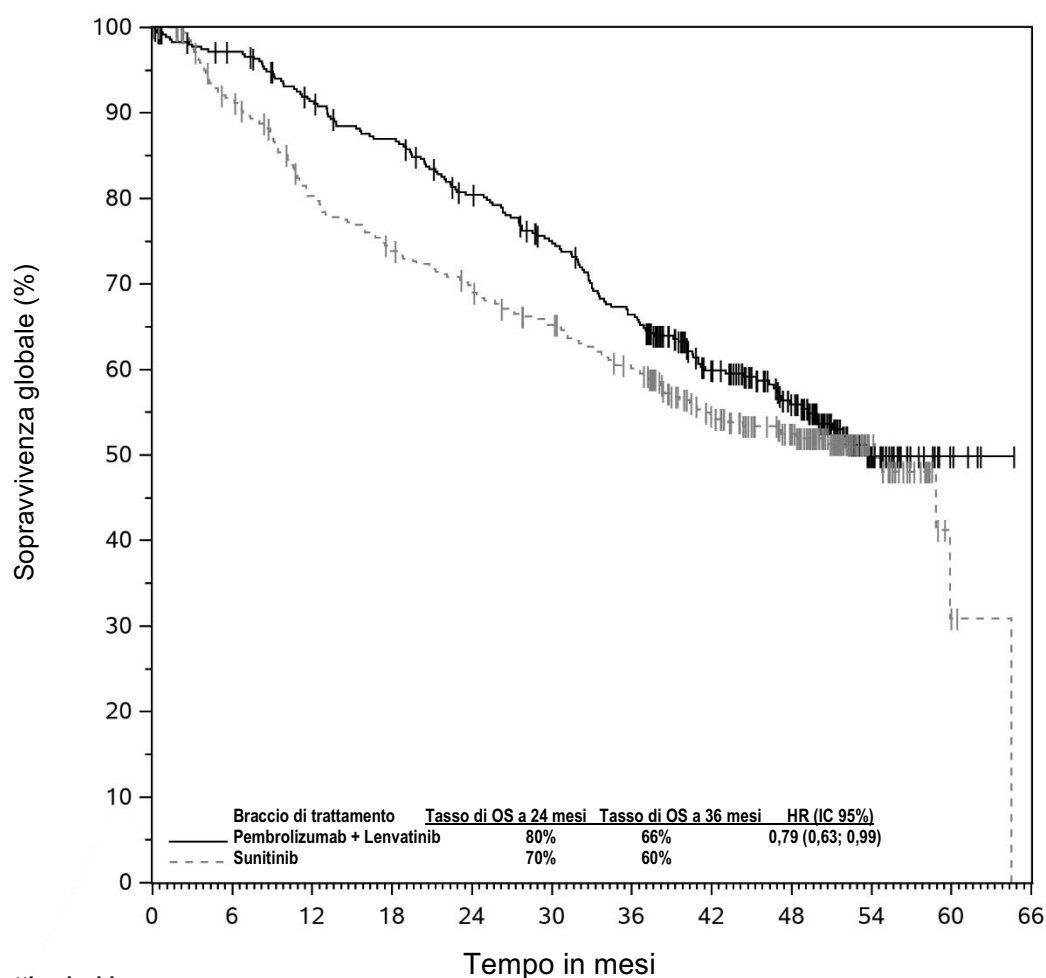


Figura 35: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)



Numero di soggetti a rischio

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab + Lenvatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Lo studio KEYNOTE-581 (CLEAR) non era potenziato per valutare l'efficacia dei singoli sottogruppi.

Le analisi di sottogruppo sono state eseguite in base al gruppo prognostico MSKCC.

Nella Tabella 40 sono riassunti i risultati di efficacia in base al gruppo prognostico MSKCC sulla base dell'analisi finale di OS a un follow-up mediano di 49,4 mesi.

Tabella 40: Risultati di efficacia in base al gruppo prognostico MSKCC nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)

	Pembrolizumab + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Pembrolizumab + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Numero di pazienti	Numero di eventi	Numero di pazienti	Numero di eventi	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo BICR*					HR PFS (IC 95%)
Favorevole	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Intermedio	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Sfavorevole	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Sopravvivenza globale (OS)*					HR OS (IC 95%)
Favorevole	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Intermedio	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Sfavorevole	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Follow-up mediano: 49,4 mesi (cut-off dei dati – 31 luglio 2022)

KEYNOTE-B61: studio di Fase II a braccio singolo, in aperto

Sono disponibili ulteriori dati provenienti dal KEYNOTE-B61, uno studio di Fase II a braccio singolo, in aperto su pembrolizumab (400 mg ogni 6 settimane) in associazione a lenvatinib (20 mg al giorno) per il trattamento di prima linea di pazienti con RCC avanzato o metastatico con istologia a cellule non chiare (n=158), di cui il 59% papillare, il 18% cromofobo, il 4% con traslocazione, l'1% midollare, il 13% non classificato e il 6% altro. L'ORR era del 50,6% (IC 95%: 42,6, 58,7) e la durata della risposta mediana era di 19,5 mesi (IC 95%: 15,3, non raggiunto).

KEYNOTE-564: studio controllato con placebo per il trattamento adiuvante di pazienti con RCC resecato

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata come terapia adiuvante del RCC nel KEYNOTE-564, uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 994 pazienti con maggior rischio di recidiva, definito come rischio intermedio-alto o alto o M1 con nessuna evidenza di malattia (*no evidence of disease*, NED). La categoria di rischio intermedio-alto comprendeva: pT2 con Grado 4 o caratteristiche sarcomatoidi; pT3, qualsiasi Grado senza coinvolgimento linfonodale (N0) o metastasi a distanza (M0). La categoria di rischio alto comprendeva: pT4, qualsiasi Grado N0 e M0; qualsiasi pT, qualsiasi Grado con coinvolgimento linfonodale e M0. La categoria M1 NED comprendeva pazienti con malattia metastatica che erano stati sottoposti a resezione completa delle lesioni primarie e metastatiche. I pazienti dovevano essere stati sottoposti a nefrectomia nefroprotettiva parziale o radicale completa (e resezione completa di lesioni metastatiche solide, isolate, dei tessuti molli nei partecipanti M1 NED) con margini chirurgici negativi ≥ 4 settimane prima del momento dello screening. I pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori sono stati esclusi dallo studio. I pazienti con RCC con componente a cellule chiare sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=496) o placebo (n=498) per un massimo di 1 anno fino alla comparsa di recidiva della malattia o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di metastasi (M0, M1 NED), e all'interno del gruppo M0 è stata ulteriormente stratificata per PS ECOG (0,1) e regione geografica (USA, non USA). A partire dalla randomizzazione, i pazienti sono stati sottoposti a monitoraggio ogni 12 settimane per i primi 2 anni, poi ogni 16 settimane da 3 a 5 anni e successivamente ogni 24 settimane annualmente.

Le caratteristiche basali dei 994 pazienti erano: età mediana di 60 anni (range: da 25 a 84), 33% di età pari o superiore a 65 anni; 71% di sesso maschile; l'85% con PS ECOG pari a 0 e il 15% con PS ECOG pari a 1. Il 94% era N0; l'83% non aveva caratteristiche sarcomatoidi; l'86% era pT2 con Grado 4 o caratteristiche sarcomatoidi o pT3; l'8% era pT4 o con coinvolgimento linfonodale; e il 6%

era M1 NED. Le caratteristiche e i dati demografici al basale erano generalmente comparabili tra il braccio pembrolizumab e il braccio placebo.

L'outcome primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) valutata dallo sperimentatore. Il principale outcome secondario era l'OS. Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della DFS e di OS nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto a quelli randomizzati nel braccio placebo. All'analisi *ad interim* pre-specificata con un tempo di follow-up mediano di 23,9 mesi, l'HR della DFS era 0,68 (IC 95% 0,53, 0,87; p-value = 0,0010). La Tabella 41 e le Figure 36 e 37 riassumono i risultati di efficacia con un tempo di follow-up mediano di 55,8 mesi.

Tabella 41: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-564

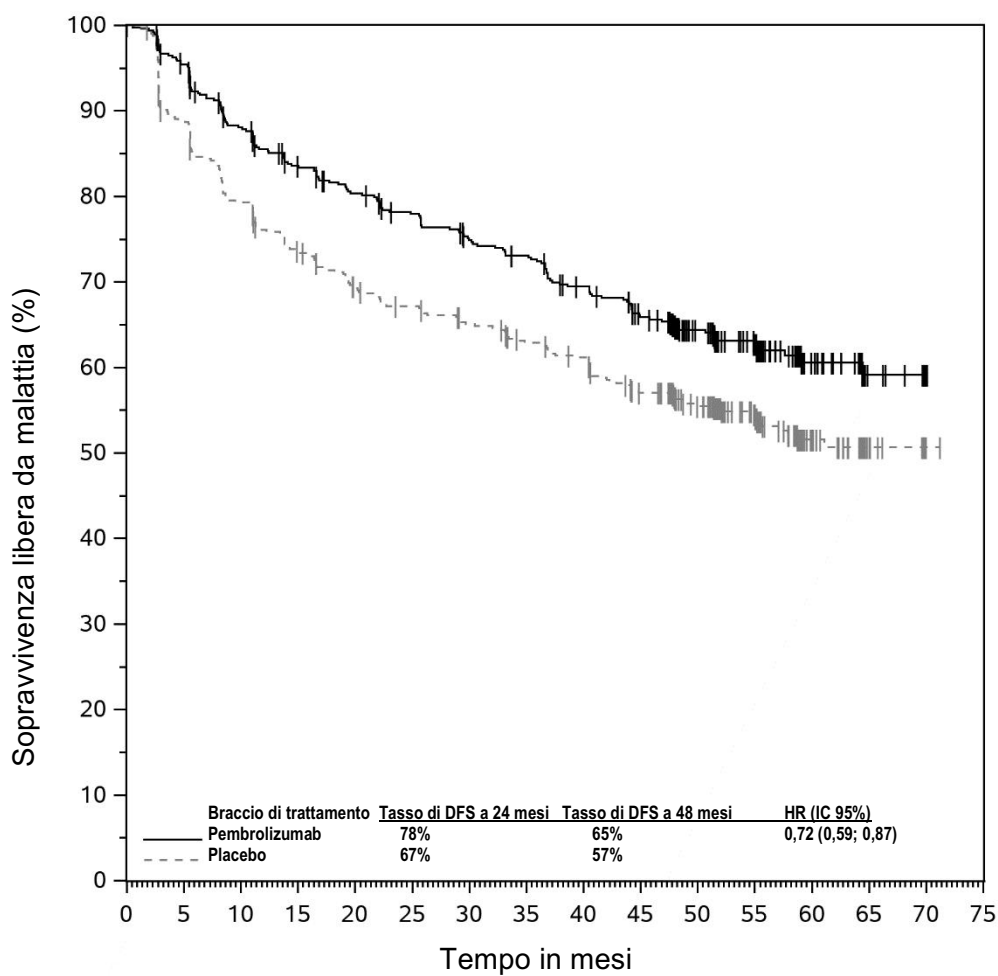
Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=496	Placebo n=498
DFS		
Numero (%) di pazienti con evento	174 (35%)	224 (45%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (54,9; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,72 (0,59; 0,87)	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	55 (11%)	86 (17%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,62 (0,44; 0,87)	
p-value†	0,0024	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato

NR = non raggiunto

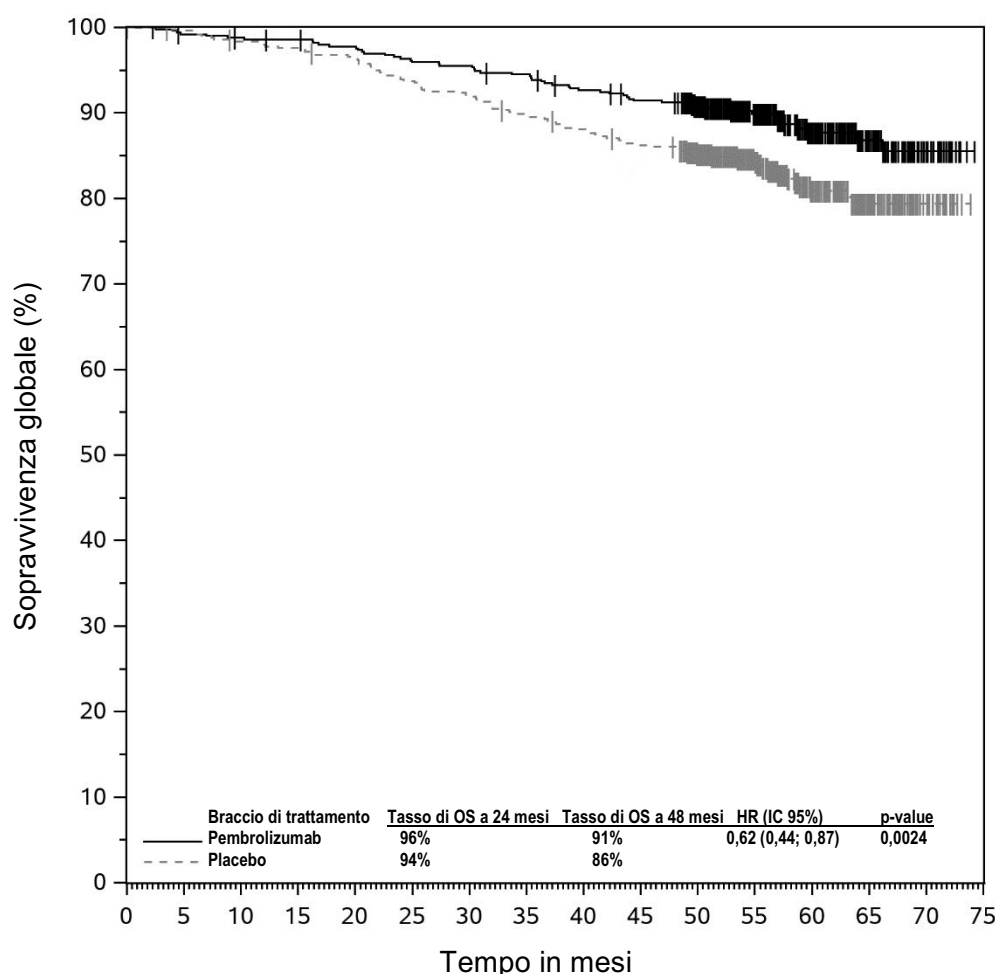
Figura 36: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattia per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-564 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

Figura 37: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-564 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

Carcinomi MSI-H o dMMR

Carcinoma del colon-retto

KEYNOTE-177: studio controllato in pazienti con CRC MSI-H o dMMR naïve al trattamento nel setting metastatico

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-177, uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, controllato che ha arruolato pazienti con CRC metastatico con MSI-H o dMMR, precedentemente non trattati. Lo stato tumorale di MSI o MMR (riparazione del *mismatch*) è stato determinato localmente utilizzando rispettivamente la reazione a catena della polimerasi (PCR) o IHC. I pazienti affetti da malattia autoimmune o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili allo studio.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane oppure uno dei seguenti trattamenti chemioterapici scelto dallo sperimentatore e somministrato per via endovenosa ogni 2 settimane:

- mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorin e FU) o mFOLFOX6 in associazione a bevacizumab o cetuximab: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (o levoleucovorin 200 mg/m²) e FU 400 mg/m² in bolo al Giorno 1, a seguire FU 2 400 mg/m² in 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg di peso corporeo al Giorno 1 o cetuximab 400 mg/m² alla prima infusione, a seguire 250 mg/m² ogni settimana.

- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin e FU) o FOLFIRI in associazione a bevacizumab o cetuximab: irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² (o levoleucovorin 200 mg/m²) e FU 400 mg/m² in bolo al Giorno 1, a seguire FU 2 400 mg/m² in 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg di peso corporeo al Giorno 1 o cetuximab 400 mg/m² alla prima infusione, a seguire 250 mg/m² ogni settimana.

Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. I pazienti in trattamento con pembrolizumab in assenza di progressione della malattia potevano essere trattati per un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane. Ai pazienti randomizzati alla chemioterapia è stato somministrato pembrolizumab al momento della progressione della malattia.

Un totale di 307 pazienti è stato arruolato e randomizzato a ricevere pembrolizumab (n=153) o chemioterapia (n=154). Le caratteristiche basali di questi pazienti erano: età mediana di 63 anni (range: da 24 a 93); 47% di età pari o superiore a 65 anni; 50% di sesso maschile; 75% di etnia bianca e 16% di etnia asiatica; il 52% e il 48% con un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente. Stato della mutazione: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. Dei 143 pazienti in trattamento con chemioterapia, il 56% ha ricevuto mFOLFOX6 con o senza bevacizumab o cetuximab e il 44% ha ricevuto FOLFIRI con o senza bevacizumab o cetuximab.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST v1.1 e l'OS. Gli outcome secondari erano l'ORR e la durata della risposta. Nell'analisi finale pre-specificata della PFS, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS (HR 0,60; IC 95% 0,45, 0,80; p-value 0,0002) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa tra pembrolizumab e la chemioterapia nell'analisi finale di OS in cui il 60% dei pazienti che era stato randomizzato a ricevere la chemioterapia ha effettuato il crossover e ha ricevuto successivamente le terapie anti-PD-1/PD-L1 compreso pembrolizumab. Nella Tabella 42 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 38 e 39 mostrano le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS aggiornate sulla base dell'analisi finale con un tempo mediano di follow-up di 38,1 mesi (range: da 0,2 a 58,7 mesi).

Tabella 42: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-177

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=153	Chemioterapia n=154
PFS*		
Numero (%) di pazienti con evento	86 (56%)	117 (76%)
Mediana in mesi (IC 95%)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-value [‡]	0,0001	
OS§		
Numero (%) di pazienti con evento	62 (41%)	78 (51%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-value [§]	0,0359	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR % (IC 95%)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Risposta completa	13%	4%
Risposta parziale	32%	29%
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% con durata ≥ 24 mesi [¶]	84%	34%

- * Con ulteriori 12 mesi di follow-up dopo l'analisi finale pre-specificata per la PFS
- † In base al modello di regressione di Cox
- ‡ P-value nominale
- § Non statisticamente significativo dopo aggiustamento per la molteplicità
- ¶ In base alle stime di Kaplan-Meier
- NR = non raggiunto

Figura 38: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-177 (popolazione *intent-to-treat*)

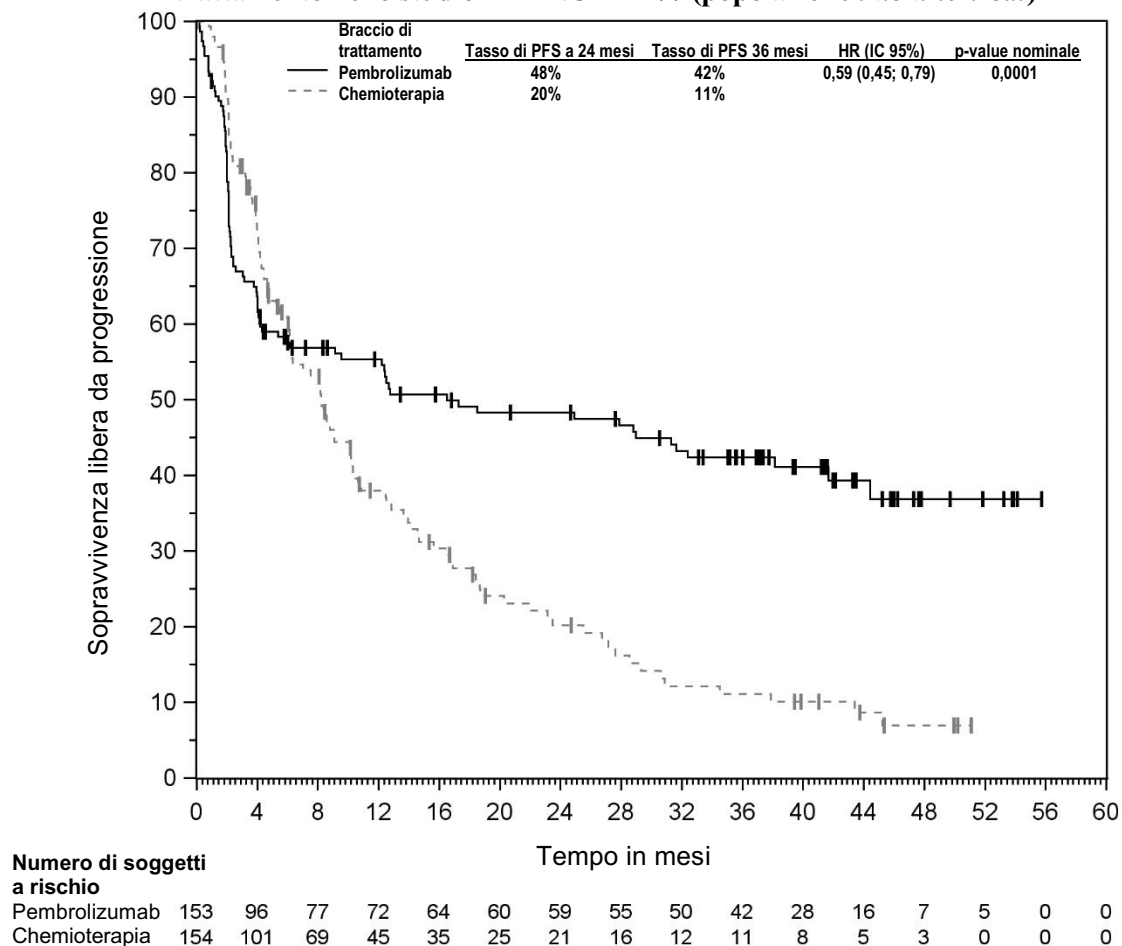
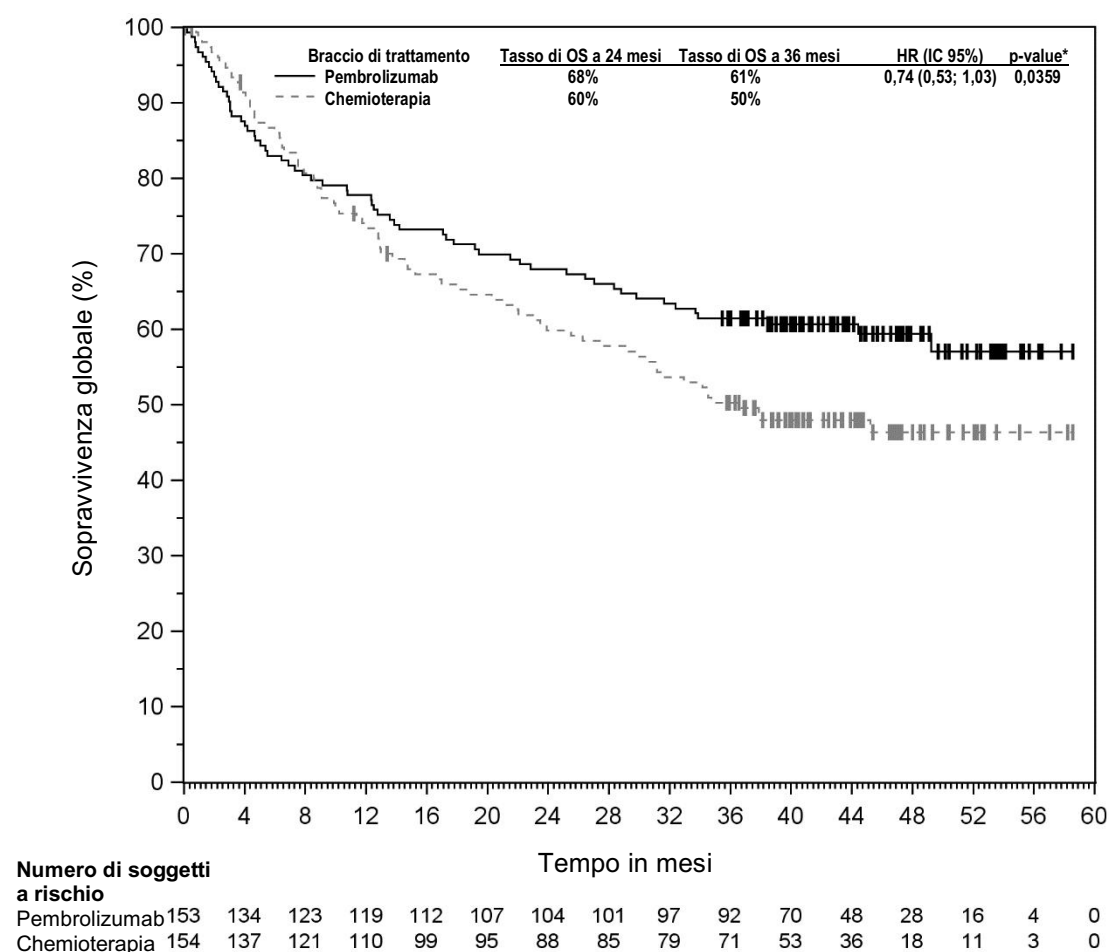


Figura 39: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-177 (popolazione *intent-to-treat*)



* Non statisticamente significativo a seguito di aggiustamento per molteplicità

KEYNOTE-164: studio in aperto in pazienti con CRC MSI-H o dMMR non resecabile o metastatico che hanno ricevuto una precedente terapia

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata nel KEYNOTE-164, uno studio di Fase II multicentrico, non randomizzato, in aperto, multi-coorte che ha arruolato pazienti con CRC MSI-H o dMMR non resecabile o metastatico con progressione a seguito di precedente terapia a base di fluoropirimidina in associazione a irinotecan e/o oxaliplatino.

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o progressione della malattia. Ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione della malattia. I pazienti che non presentavano progressione della malattia sono stati trattati per un massimo di 24 mesi (fino a 35 cicli). La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane.

Le caratteristiche basali dei 124 pazienti arruolati nello studio KEYNOTE-164 erano: età mediana di 56 anni (35% di età pari o superiore a 65 anni); 56% di sesso maschile; 68% di etnia bianca e 27% di etnia asiatica; il 41% e il 59% con un Performance Status ECOG pari a 0 e 1, rispettivamente. Il 12% dei pazienti presentava mutazioni di BRAF e il 36% presentava mutazioni di RAS; il 39% e il 34% erano indeterminati rispettivamente per le mutazioni di BRAF e di RAS. Il 97% dei pazienti aveva malattia M1 e il 3% aveva malattia M0 (localmente avanzata non resecabile). Il 76% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

L'outcome primario di efficacia era l'ORR valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia includevano la durata della risposta, la PFS e l'OS. Il tempo mediano di follow-up è stato di 37,3 mesi (range: da 0,1 a 65,2). Nella Tabella 43 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 43: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-164

Endpoint	n=124
Tasso di risposta obiettiva*	
ORR % (IC 95%)	34% (25,6; 42,9)
Risposta completa	10%
Risposta parziale	24%
Durata della risposta*	
Mediana in mesi (range)	NR (4,4; 58,5+)
% con durata ≥ 36 mesi [#]	92%

* In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

+ Indica che non vi è alcuna progressione della malattia al momento dell'ultima valutazione della malattia

NR = non raggiunto

Sono state osservate risposte obiettive indipendentemente dallo stato di mutazione di BRAF o di RAS.

Carcinomi non del colon-retto

KEYNOTE-158: studio in aperto in pazienti con carcinoma dell'endometrio, gastrico, dell'intestino tenue o delle vie biliari MSI-H o dMMR non resecabile o metastatico che hanno ricevuto precedente terapia

L'efficacia di pembrolizumab è stata studiata su 377 pazienti con tumori solidi non-CRC MSI-H o dMMR non resecabili o metastatici arruolati in uno studio di Fase II multicentrico, non randomizzato, in aperto (KEYNOTE-158), compresi pazienti con carcinoma dell'endometrio, gastrico, dell'intestino tenue o delle vie biliari. Lo stato tumorale di MSI o MMR è stato determinato prospetticamente utilizzando rispettivamente la PCR o l'IHC.

I pazienti sono stati trattati con pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o progressione della malattia. Ai pazienti clinicamente stabili con iniziale evidenza di progressione della malattia era consentito di proseguire il trattamento fino alla conferma della progressione della malattia. I pazienti che non presentavano progressione della malattia sono stati trattati per un massimo di 24 mesi (fino a 35 cicli). La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane per il primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche basali degli 83 pazienti con carcinoma dell'endometrio erano: età mediana di 64 anni (range: da 42 a 86); 46% di età pari o superiore a 65 anni; 84% di etnia bianca, 6% di etnia asiatica e 4% di etnia nera; e PS ECOG pari a 0 (46%) e 1 (54%). Il 98% dei pazienti aveva malattia M1 e il 2% aveva malattia M0. Il 47% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

Le caratteristiche basali dei 67 pazienti con carcinoma gastrico erano: età mediana di 68 anni (range: da 41 a 89); 61% di età pari o superiore a 65 anni; 64% di sesso maschile, 61% di etnia bianca, 25% di etnia asiatica; e PS ECOG pari a 0 (43%) e 1 (57%). Tutti i pazienti avevano malattia M1. Il 45% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

Le caratteristiche basali dei 33 pazienti con carcinoma dell'intestino tenue erano: età mediana di 60 anni (range: da 21 a 78); 39% di età pari o superiore a 65 anni; 58% di sesso maschile, 85% di etnia bianca, 9% di etnia asiatica; e PS ECOG pari a 0 (52%) e 1 (48%). Il 97% dei pazienti aveva malattia M1 e il 3% aveva malattia M0. Il 33% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia. Tutti i pazienti avevano adenocarcinoma come istologia tumorale.

Le caratteristiche basali dei 22 pazienti con carcinoma delle vie biliari erano: età mediana di 61 anni (range: da 40 a 77); 41% di età pari o superiore a 65 anni; 73% di sesso maschile, 91% di etnia bianca, 9% di etnia asiatica; PS ECOG pari a 0 (45%) e 1 (55%); e l'82% aveva malattia M1 e il 18% aveva malattia M0. Il 41% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

L'outcome primario di efficacia era l'ORR valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia includevano la durata della risposta, la PFS e l'OS. Il tempo mediano di follow-up è stato di 53,5 mesi (range: da 1,5 a 99,4) per il carcinoma dell'endometrio, 12,9 (range: da 1,0 a 102,6) per il carcinoma gastrico, 39,4 (range: da 4,2 a 103,0) per il carcinoma dell'intestino tenue e 19,4 (range: da 1,1 a 97,1) per il carcinoma delle vie biliari. Nella Tabella 44 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 44: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-158

Endpoint	Carcinoma dell'endometrio n=83	Carcinoma gastrico [¶] n=65	Carcinoma dell'intestino tenue [¶] n=32	Carcinoma delle vie biliari n=22
Tasso di risposta obiettiva*				
ORR % (IC 95%)	52% (40,6; 62,9)	40% (28,0; 52,9)	63% (43,7; 78,9)	45% (24,4; 67,8)
Risposta completa	18%	18%	19%	14%
Risposta parziale	34%	22%	44%	32%
Durata della risposta*				
Mediana in mesi (range)	NR (2,9; 91,9+)	NR (1,9+; 96,1+)	NR (3,7+; 91,4+)	NR (6,2; 92,1+)
% con durata ≥ 12 mesi [#]	86%	88%	87%	90%
% con durata ≥ 60 mesi [#]	64%	72%	72%	50%

* In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

In base alle stime di Kaplan-Meier

+ Indica che non vi è alcuna progressione della malattia al momento dell'ultima valutazione della malattia

NR = non raggiunto

[¶] La popolazione per l'analisi di efficacia è costituita dai partecipanti della popolazione "Tutti i partecipanti come trattati" (*All Participants as Treated*, APaT) che sono stati arruolati almeno 26 settimane prima della data di cut-off dei dati

Carcinoma dell'esofago

KEYNOTE-590: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con carcinoma dell'esofago naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia è stata studiata nel KEYNOTE-590, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti con carcinoma dell'esofago localmente avanzato non resecabile o metastatico o carcinoma della giunzione gastroesofagea (tipo I di Siewert). I pazienti affetti da malattia autoimmune attiva, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (GEJ) HER-2 positivo noto non erano eleggibili allo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base all'istologia tumorale (carcinoma a cellule squamose vs. adenocarcinoma), regione geografica (Asia vs. non Asia) e Performance Status ECOG (0 vs. 1).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane in associazione a cisplatino 80 mg/m² e.v. al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane per un massimo di sei cicli e 5-FU 800 mg/m² e.v. al giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di tre settimane o secondo lo standard locale per la somministrazione di 5-FU.
- Placebo al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane in associazione a cisplatino 80 mg/m² e.v. al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane per un massimo di sei cicli e 5-FU 800 mg/m² e.v. al

giorno dal Giorno 1 al Giorno 5 di ogni ciclo di tre settimane o secondo lo standard locale per la somministrazione di 5-FU.

Il trattamento con pembrolizumab o chemioterapia è stato proseguito fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o progressione della malattia o fino a un massimo di 24 mesi. Ai pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab era consentito di proseguire oltre la prima progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 se clinicamente stabili fino a quando la prima evidenza radiografica della progressione della malattia fosse stata confermata almeno 4 settimane dopo un esame di immagine ripetuto. La valutazione dello stato del tumore è stata effettuata ogni 9 settimane.

Tra i 749 pazienti dello studio KEYNOTE-590, 383 (51%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 383 pazienti erano: età mediana di 63 anni (range: da 28 a 89), 41% di età pari o superiore a 65 anni; 82% di sesso maschile; 34% di etnia bianca e 56% di etnia asiatica; un Performance Status ECOG pari a 0 e 1 rispettivamente nel 43% e 57%. Il 93% aveva malattia M1. Il 75% aveva un'istologia tumorale di carcinoma a cellule squamose e il 25% aveva un adenocarcinoma.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutate dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1 nell'istologia delle cellule squamose, CPS ≥ 10 e in tutti i pazienti. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS e PFS per tutte le popolazioni pre-specificate dello studio. In tutti i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia, rispetto alla chemioterapia, l'HR per l'OS era 0,73 (IC 95% 0,62-0,86) e l'HR per la PFS era 0,65 (IC 95% 0,55-0,76). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta valutate dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1. La Tabella 45 riassume i principali risultati di efficacia nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 nello studio KEYNOTE-590 all'analisi pre-specificata eseguita con un follow-up mediano di 13,5 mesi (range: da 0,5 a 32,7 mesi). Le Figure 40 e 41 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS.

Tabella 45: Risultati di efficacia di pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)

Endpoint	Pembrolizumab Chemioterapia contenente platino 5-FU n=186	Trattamento standard* n=197
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana in mesi [†] (IC 95%)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-value [§]	< 0,0001	
PFS[¶]		
Numero (%) di pazienti con evento	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana in mesi [†] (IC 95%)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-value [§]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva[¶]		
ORR [§] % (IC 95%)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Risposta completa	5,9%	2,5%
Risposta parziale	45,2%	24,4%
p-value [#]	< 0,0001	
Durata della risposta^{¶,b}		
Mediana in mesi (range)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% con durata ≥ 6 mesi [†]	80,2%	47,7%
% con durata ≥ 12 mesi [†]	43,7%	23,2%
% con durata ≥ 18 mesi [†]	33,4%	10,4%

* Cisplatino e 5-FU

[†] In base alle stime di Kaplan-Meier

[‡] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[§] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per regione geografica (Asia *versus* Resto del mondo) e istologia tumorale (Adenocarcinoma vs Carcinoma a Cellule Squamose) e Performance Status ECOG (0 *versus* 1)

[¶] Valutato dallo sperimentatore sulla base dei criteri RECIST 1.1

[#] P-value unilaterale per il test. H0: differenza in % = 0 *versus* H1: differenza in % > 0

^b Migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Un totale di 32 pazienti di età ≥ 75 anni è stato arruolato nello studio KEYNOTE-590 per PD-L1 CPS ≥ 10 (18 nell'associazione pembrolizumab e 14 nel controllo). I dati di efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia sono troppi limitati in questa popolazione di pazienti.

Figura 40: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)

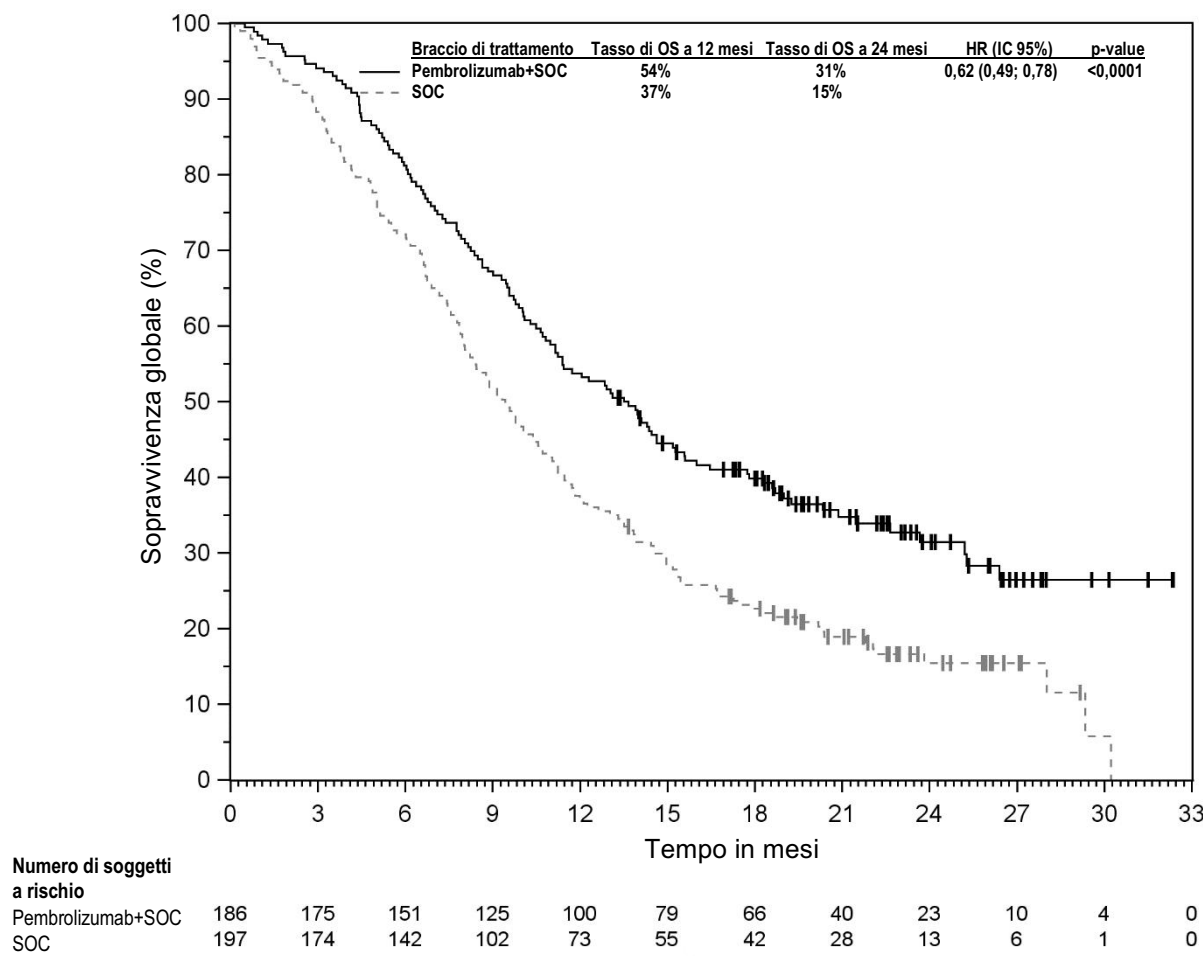
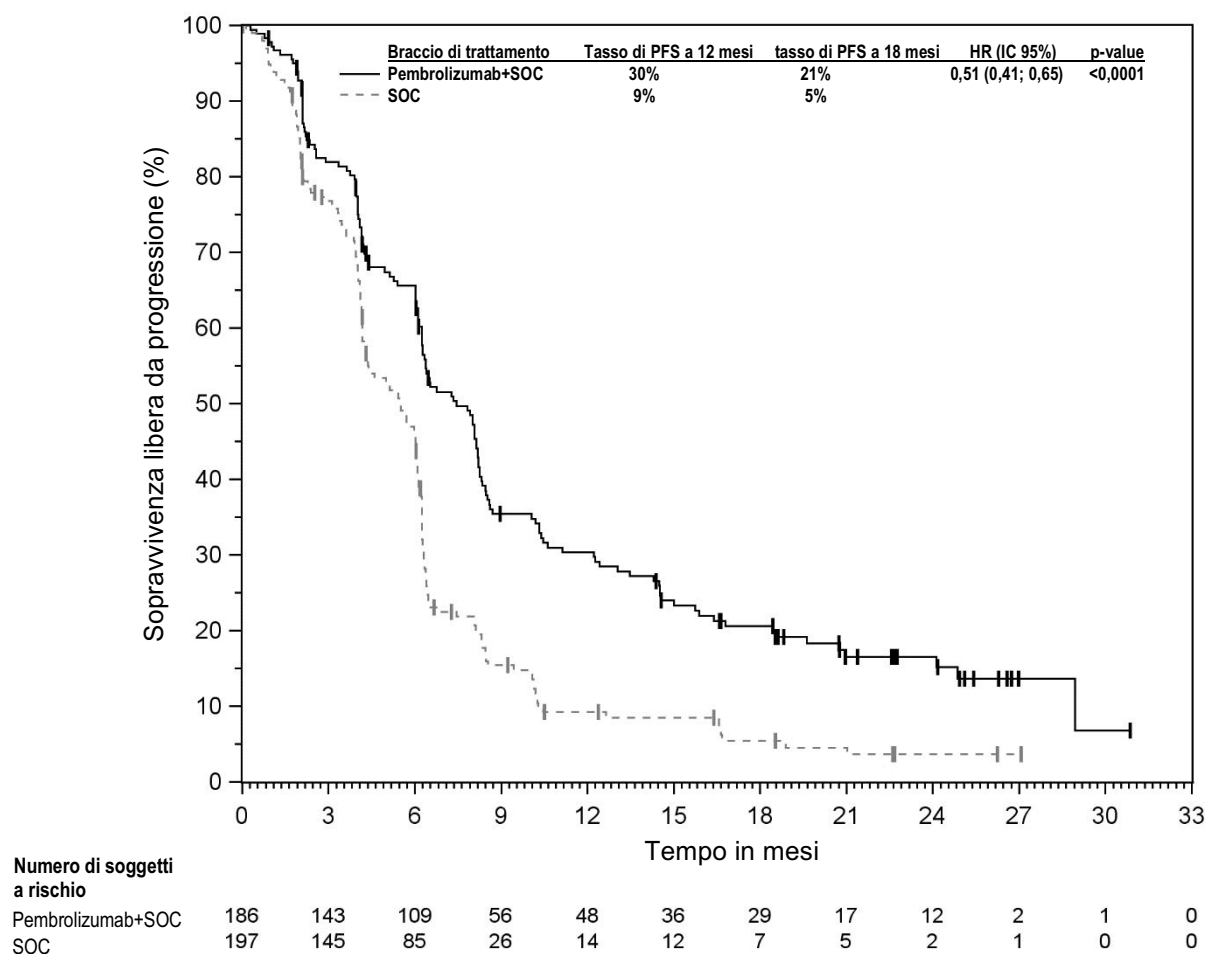


Figura 41: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)



Carcinoma mammario triplo negativo

KEYNOTE-522: studio controllato della terapia neoadiuvante e adiuvante in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato, infiammatorio o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico è stata studiata nel KEYNOTE-522, uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo. Se indicato, i pazienti hanno ricevuto radioterapia adiuvante prima o in concomitanza con pembrolizumab adiuvante o placebo. I principali criteri di eleggibilità per questo studio sono stati TNBC localmente avanzato, infiammatorio o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva (dimensione del tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm di diametro con coinvolgimento linfonodale o dimensione del tumore > 2 cm di diametro indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale), indipendentemente dall'espressione tumorale di PD-L1. I pazienti con malattia autoimmune attiva che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili allo studio. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato linfonodale (positivo vs. negativo), alla dimensione del tumore (T1/T2 vs. T3/T4) e alla scelta di carboplatino (sommministrato ogni 3 settimane vs. settimanalmente). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere pembrolizumab o placebo tramite infusione endovenosa:

- Quattro cicli di pembrolizumab neoadiuvante 200 mg ogni 3 settimane o placebo al Giorno 1 dei cicli 1-4 del regime di trattamento in associazione a:
 - Carboplatino
 - AUC 5 mg/mL/min ogni 3 settimane al Giorno 1 dei cicli 1-4 del regime di trattamento
 - AUC 1,5 mg/mL/min ogni settimana al Giorno 1, 8 e 15 dei cicli 1-4 del regime di trattamento e
 - Paclitaxel 80 mg/m² ogni settimana al Giorno 1, 8 e 15 dei cicli 1-4 del regime di trattamento
- Seguito da 4 cicli aggiuntivi di pembrolizumab neoadiuvante 200 mg ogni 3 settimane o placebo al Giorno 1 dei cicli 5-8 del regime di trattamento in associazione a:
 - Doxorubicina 60 mg/m² o epirubicina 90 mg/m² ogni 3 settimane al Giorno 1 dei cicli 5-8 del regime di trattamento e
 - Ciclofosfamide 600 mg/m² ogni 3 settimane al Giorno 1 dei cicli 5-8 del regime di trattamento
- A seguito di intervento chirurgico, sono stati somministrati 9 cicli di pembrolizumab adjuvante 200 mg ogni 3 settimane o placebo.

Il trattamento con pembrolizumab o placebo è stato proseguito fino a completamento del trattamento (17 cicli), fino alla progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo, fino a recidiva della malattia nella fase adjuvante o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

È stato randomizzato un totale di 1 174 pazienti. Le caratteristiche della popolazione dello studio erano: età mediana di 49 anni (range: da 22 a 80); 11% di età pari o superiore a 65 anni; 99,9% di sesso femminile; 64% di etnia bianca, 20% di etnia asiatica, 5% di etnia nera e 2% indiani d'America o nativi dell'Alaska; un Performance Status ECOG pari a 0 (87%) e 1 (13%); il 56% era in pre-menopausa e il 44% era in post-menopausa; il tumore primitivo era T1 nel 7% dei casi, T2 nel 68%, T3 nel 19% e T4 nel 7%; il 49% aveva coinvolgimento linfonodale 0 (N0), il 40% N1, l'11% N2 e lo 0,2% N3; l'1,4% dei pazienti aveva tumore mammario infiammatorio; il 75% dei pazienti era complessivamente allo Stadio II e il 25% era allo Stadio III.

I due outcome primari di efficacia erano il tasso di pCR e l'EFS. La pCR è stata definita come assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi (ypT0/Tis ypN0) ed è stata valutata in cieco dal patologo locale al momento dell'intervento chirurgico definitivo. L'EFS è stata definita come il tempo dalla randomizzazione al primo verificarsi di uno qualsiasi dei seguenti eventi: progressione della malattia che preclude un intervento chirurgico definitivo, recidiva locale o a distanza, secondo carcinoma maligno primario o decesso per qualsiasi causa. Un outcome secondario di efficacia era l'OS.

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 dell'EFS alla sua analisi *ad interim* pre-specificata (tempo di follow-up mediano per tutti i pazienti di 37,8 mesi (range: 2,7-48,0 mesi), HR=0,63 (IC 95%: 0,48, 0,82; p-value 0,00031)). Lo studio ha anche dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS a un tempo di follow-up mediano per tutti i pazienti di 73,1 mesi (range: 2,7-83,9 mesi).

Nella Tabella 46 sono riassunti i risultati provenienti dall'analisi finale pre-specificata di pCR (n=1 002) e i principali risultati di efficacia provenienti dall'analisi *ad interim* pre-specificata di EFS e di OS al tempo di follow-up mediano per tutti i pazienti di 73,1 mesi (range: 2,7-83,9 mesi). Le Figure 42 e 43 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'EFS e l'OS.

Tabella 46: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-522

Endpoint	Pembrolizumab con chemioterapia/pembrolizumab	Placebo con chemioterapia/placebo
pCR (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Numero di pazienti con pCR	428	182
Tasso di pCR (%) (IC 95%)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Stima della differenza (%) di trattamento (IC 95%)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-value‡	0,00221	
EFS	n=784	n=390
Numero (%) di pazienti con evento	159 (20,3%)	114 (29,2%)
Hazard ratio (IC 95%)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
OS^b	n=784	n=390
Numero (%) di pazienti con evento	115 (14,7%)	85 (21,8%)
Hazard ratio (IC 95%)¶	0,66 (0,50; 0,87)	
p-value [#]	0,00150	

* In base all'analisi finale pre-specificata di pCR (rispetto a un livello di significatività di 0,0028)

† In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per stato linfonodale, dimensione del tumore e scelta di carboplatino

‡ P-value unilaterale per il test. H0: differenza in % = 0 versus H1: differenza in % > 0

¶ In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata stratificata per stato linfonodale, dimensione del tumore e scelta di carboplatino

^b In base a un'analisi *ad interim* pre-specificata di OS (rispetto a un livello di significatività di 0,00503)

[#] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per stato linfonodale, dimensione del tumore e scelta di carboplatino

Figura 42: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-522 (popolazione *intent-to-treat*)

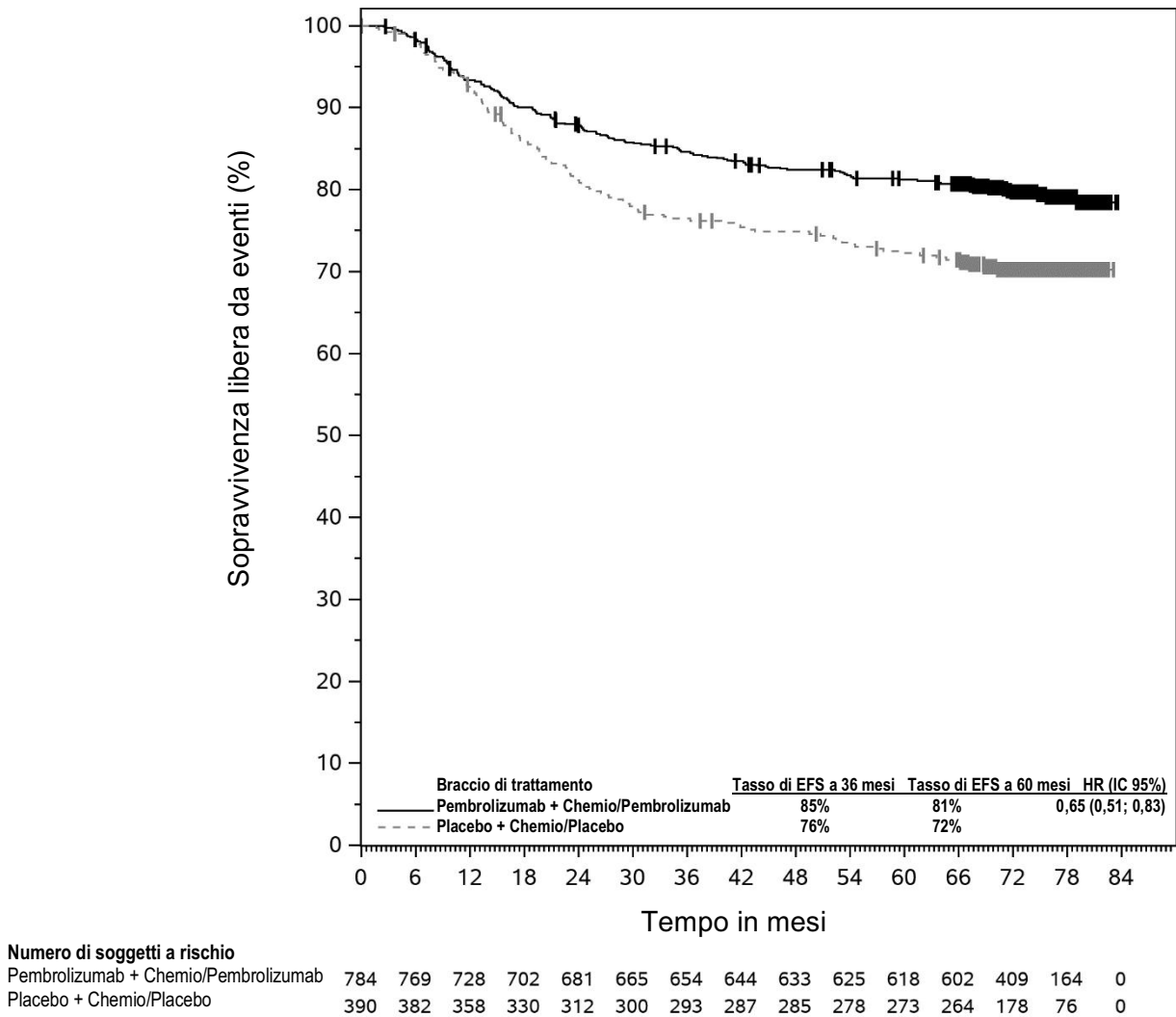
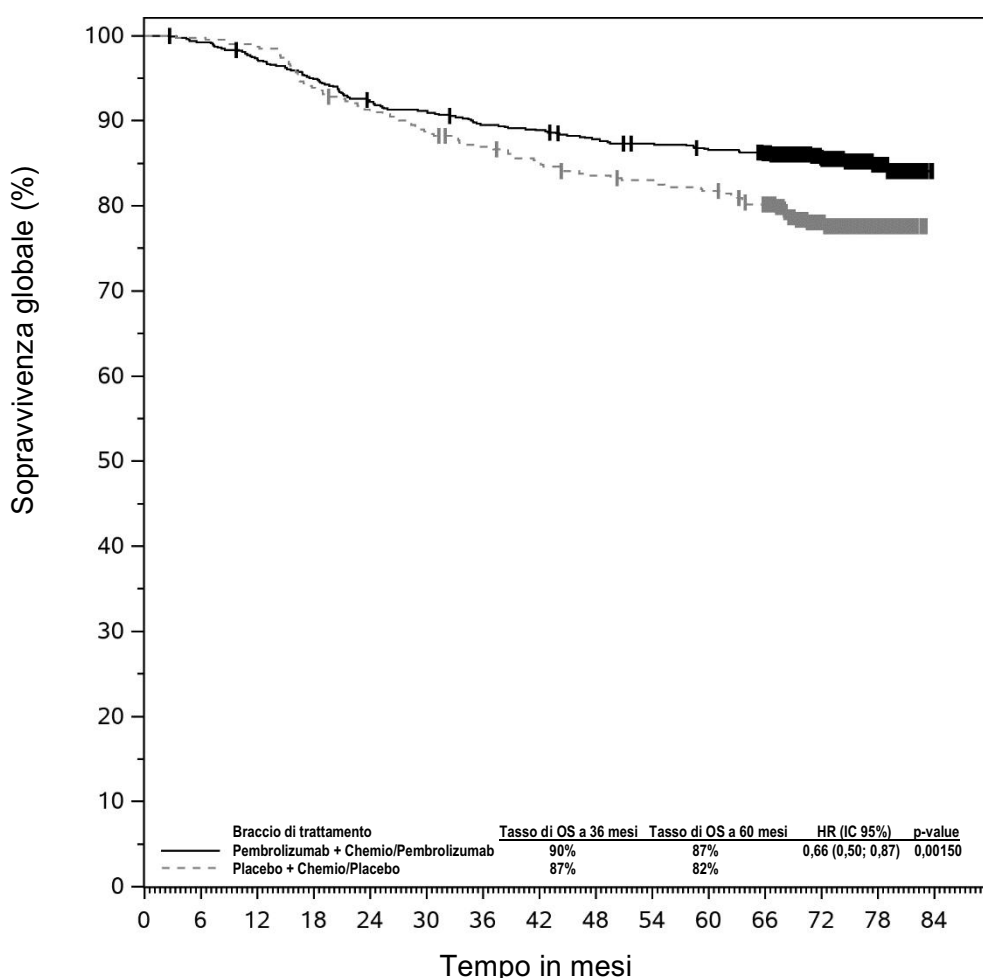


Figura 43: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-522 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemio/Pembrolizumab	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo + Chemio/Placebo	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

KEYNOTE-355: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con TNBC precedentemente non trattati per malattia metastatica

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina e carboplatino è stata studiata nel KEYNOTE-355, uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo. I principali criteri di eleggibilità sono stati TNBC localmente ricorrente non resecabile o metastatico, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, non precedentemente trattati con chemioterapia nel *setting* avanzato. I pazienti con malattia autoimmune attiva che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base al trattamento chemioterapico (paclitaxel o nab-paclitaxel vs. gemcitabina e carboplatino), all'espressione tumorale di PD-L1 (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) e al precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no). I pazienti sono stati randomizzati (2:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento tramite infusione endovenosa:

- Pembrolizumab 200 mg al Giorno 1 ogni 3 settimane in associazione a nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o paclitaxel 90 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o gemcitabina 1 000 mg/m² e carboplatino AUC 2 mg/mL/min ai Giorni 1 e 8 ogni 21 giorni.
- Placebo al Giorno 1 ogni 3 settimane in associazione a nab-paclitaxel 100 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o paclitaxel 90 mg/m² ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o gemcitabina 1 000 mg/m² e carboplatino AUC 2 mg/mL/min ai Giorni 1 e 8 ogni 21 giorni.

Il trattamento con pembrolizumab o placebo, entrambi in associazione a chemioterapia, è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST 1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La chemioterapia poteva continuare come standard di cura. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e se era considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alle Settimane 8, 16 e 24, poi ogni 9 settimane per il primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Tra gli 847 pazienti randomizzati nello studio KEYNOTE-355, 636 (75%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 e 323 (38%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 323 pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 erano: età mediana di 53 anni (range: 22-83); 20% di età pari o superiore a 65 anni; 100% di sesso femminile; 69% di etnia bianca, 20% di etnia asiatica e 5% di etnia nera; un Performance Status ECOG pari a 0 (61%) e 1 (39%); il 67% era in post-menopausa; il 3% aveva un'anamnesi di metastasi cerebrali; e il 20% aveva un intervallo libero da malattia < 12 mesi.

I due outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1 e l'OS. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nella sua analisi *ad interim* pre-specificata (HR 0,65; IC 95% 0,49; 0,86; p-value 0,0012) e l'OS all'analisi finale nei pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto a quelli nel braccio placebo in associazione a chemioterapia. Nella Tabella 47 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 44 e 45 mostrano le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS in base ai risultati dell'analisi finale con un tempo di follow-up mediano di 20,2 mesi (range: da 0,3 a 53,1 mesi) nei pazienti che avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 10 .

Tabella 47: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-355 in pazienti con CPS ≥ 10

Endpoint	Pembrolizumab con chemioterapia* n=220	Placebo con chemioterapia* n=103
PFS[†]		
Numero (%) di pazienti con evento	144 (65%)	81 (79%)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-value [§]	0,0018	
Mediana in mesi (IC 95%)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	155 (70%)	84 (82%)
Hazard ratio [‡] (IC 95%)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-value [¶]	0,0093	
Mediana in mesi (IC 95%)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Tasso di risposta obiettiva[†]		
ORR % (IC 95%)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Risposta completa	17%	14%
Risposta parziale	35%	27%
Durata della risposta[†]		
Mediana in mesi (range)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% con durata ≥ 6 mesi [#]	82%	60%
% con durata ≥ 12 mesi [#]	56%	38%

* Chemioterapia: paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina e carboplatino

[†] Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

[‡] In base al modello di regressione di Cox con il metodo di Efron per la gestione del legame con trattamento come una covariata stratificata per chemioterapia dello studio (taxano vs gemcitabina e carboplatino) e precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no)

[§] P-value nominale in base al log-rank test stratificato per chemioterapia dello studio (taxano vs. gemcitabina e carboplatino) e precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no). All'analisi *ad interim* pre-specificata della PFS (tempo di follow-up mediano di 19,2 mesi), è stata ottenuta una superiorità statisticamente significativa della PFS confrontando pembrolizumab/chemioterapia con placebo/chemioterapia p-value 0,0012

[¶] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato per chemioterapia dello studio (taxano vs. gemcitabina e carboplatino) e precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no). I risultati di OS hanno soddisfatto il limite di efficacia pre-specificato di 0,0113 per la significatività statistica

[#] Dal metodo del prodotto limite (Kaplan-Meier) per i dati censurati

+ Indica che non vi è alcuna malattia progressiva al momento dell'ultima valutazione della malattia

Figura 44: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-355 in pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)

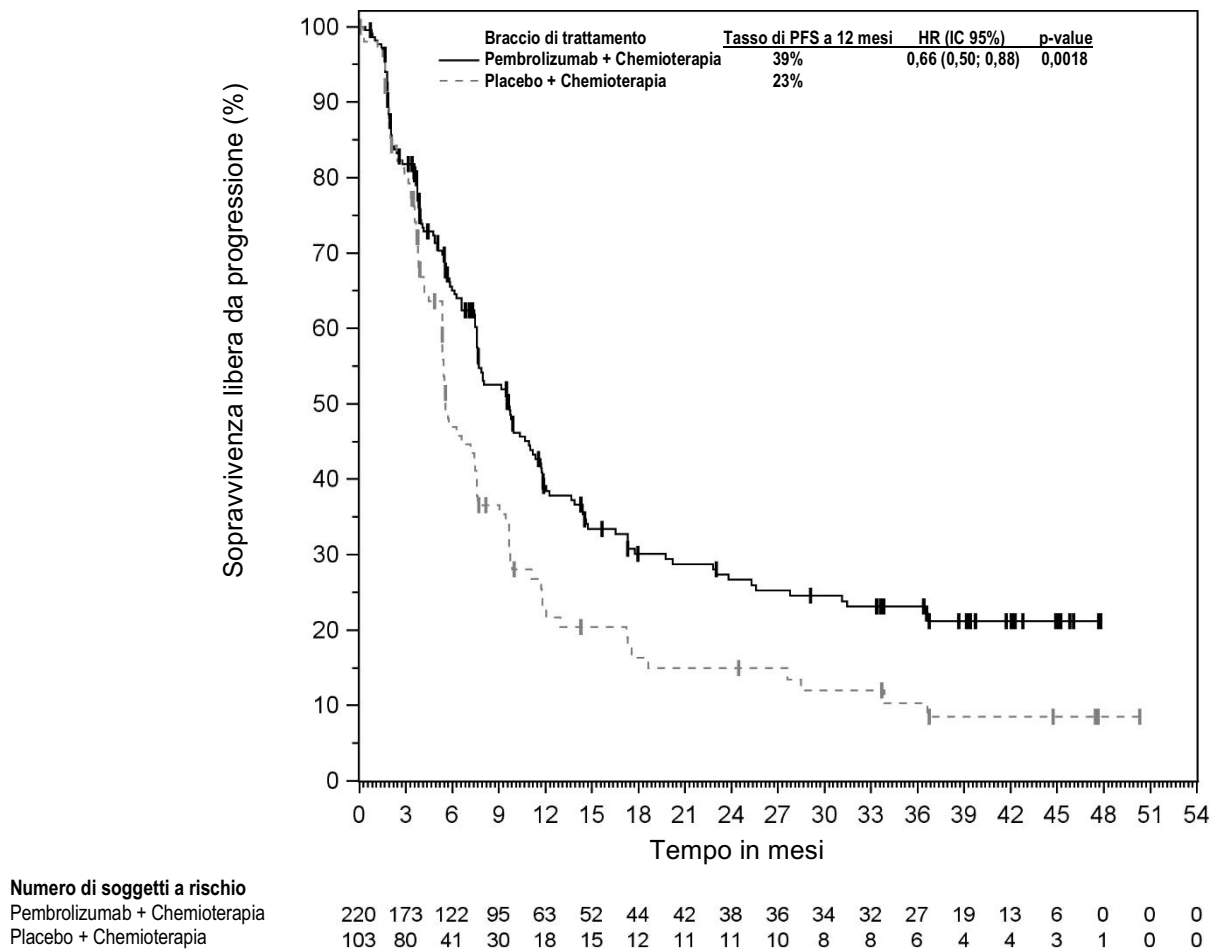
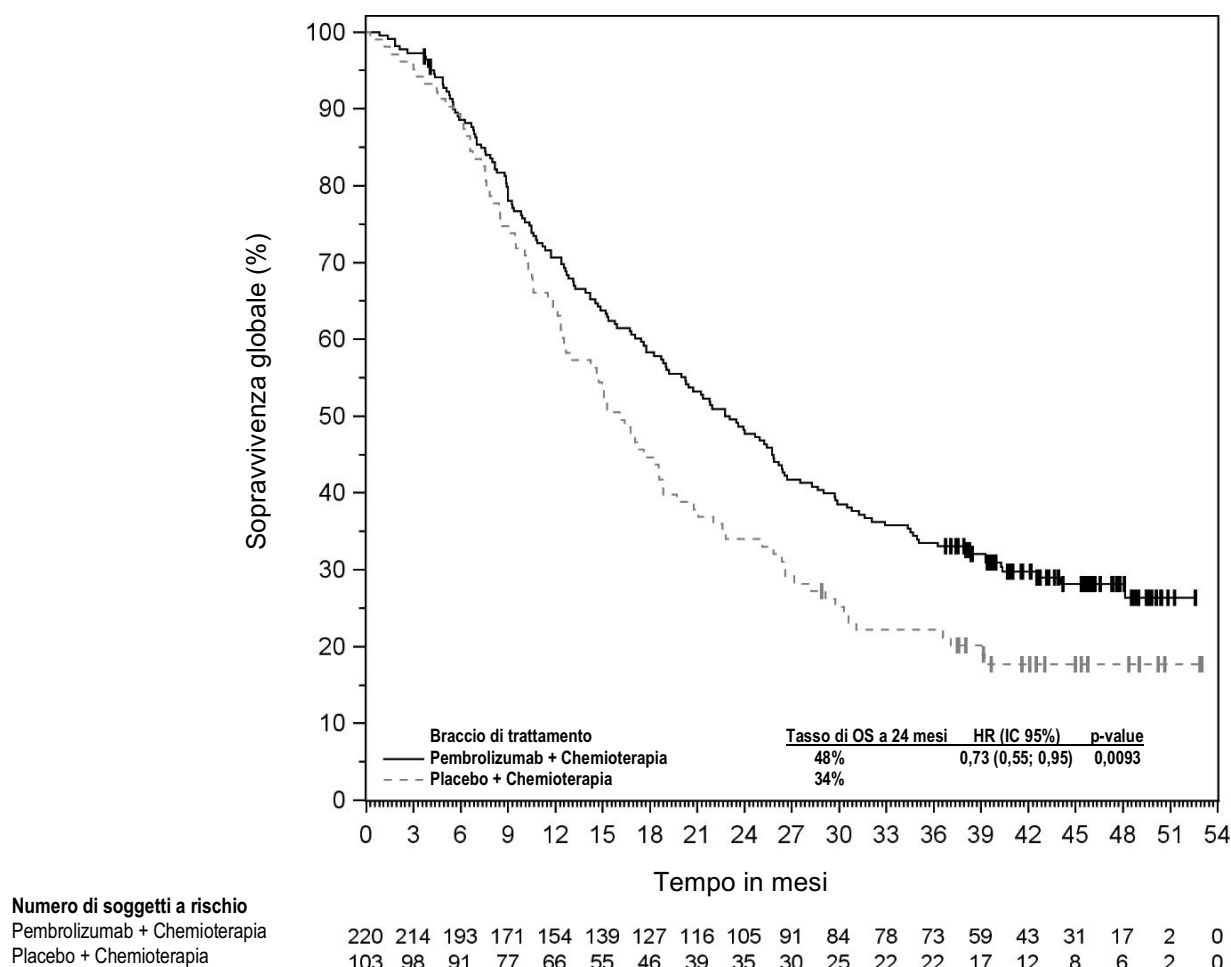


Figura 45: Curva di Kaplan Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-355 in pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)



Carcinoma dell'endometrio (EC)

KEYNOTE-868 (NRG-GY018): studio controllato della terapia di associazione per il trattamento di pazienti con EC primario avanzato o ricorrente

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a paclitaxel e carboplatino è stata studiata nel KEYNOTE-868 (NRG-GY018), uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 810 pazienti con carcinoma dell'endometrio avanzato o ricorrente che comprendeva pazienti con tumori dMMR e pMMR. I pazienti non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica o avevano ricevuto una precedente chemioterapia nel *setting* adiuvante. I pazienti che avevano ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante erano eleggibili se il loro intervallo libero da chemioterapia era di almeno 12 mesi. I pazienti con sarcoma dell'endometrio, compreso il carcinosarcoma o i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di MMR, PS ECOG (0 o 1 vs. 2) e precedente chemioterapia adiuvante. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane, paclitaxel 175 mg/m² e carboplatino AUC 5 mg/mL/min per 6 cicli, seguito da pembrolizumab 400 mg ogni 6 settimane fino a un massimo di 14 cicli.
- Placebo ogni 3 settimane, paclitaxel 175 mg/m² e carboplatino AUC 5 mg/mL/min per 6 cicli, seguito da placebo ogni 6 settimane fino a un massimo di 14 cicli.

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa al Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento. Il trattamento è stato proseguito fino alla progressione della malattia, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 20 cicli (fino a un massimo di circa 24 mesi). Ai pazienti con malattia misurabile che avevano una malattia stabile definita secondo i criteri RECIST o una risposta parziale al completamento del ciclo 6 è stato consentito di continuare a ricevere paclitaxel e carboplatino con pembrolizumab o placebo fino a un massimo di 10 cicli, in base alla decisione dello sperimentatore. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 9 settimane per i primi 9 mesi e a seguire ogni 12 settimane.

Tra gli 810 pazienti randomizzati, 222 (27%) avevano stato tumorale dMMR e 588 (73%) avevano stato tumorale pMMR.

Le caratteristiche della popolazione dMMR erano: età mediana di 66 anni (range: da 37 a 86); 55% di età pari o superiore a 65 anni; 79% di etnia bianca, 9% di etnia nera e 3% di etnia asiatica; 5% di etnia ispanica o latina; 64% con PS ECOG pari a 0, 33% con PS ECOG pari a 1 e 3% con PS ECOG pari a 2; il 61% aveva malattia ricorrente e il 39% aveva malattia primaria o persistente; il 5% aveva ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante e il 43% aveva ricevuto una precedente radioterapia. I sottotipi istologici erano carcinoma endometrioidale (24% di grado 1, 43% di grado 2 e 14% di grado 3), adenocarcinoma non altrimenti specificato (*Not Otherwise Specified*, NOS) (11%) e altro (l'8%, inclusi dedifferenziato/indifferenziato, sieroso ed epiteliale misto).

Le caratteristiche della popolazione pMMR erano: età mediana di 66 anni (range: da 29 a 94); 54% di età pari o superiore a 65 anni; 72% di etnia bianca, 16% di etnia nera e 5% di etnia asiatica; 6% di etnia ispanica o latina; 67% con PS ECOG pari a 0, 30% con PS ECOG pari a 1 e 3% con PS ECOG pari a 2; il 56% aveva malattia ricorrente e il 44% aveva malattia primaria o persistente; il 26% aveva ricevuto una precedente chemioterapia adiuvante e il 41% aveva ricevuto una precedente radioterapia. I sottotipi istologici erano carcinoma endometrioidale (17% di grado 1, 19% di grado 2 e 16% di grado 3), sieroso (26%), adenocarcinoma non altrimenti specificato (*Not Otherwise Specified*, NOS) (10%), carcinoma a cellule chiare (7%) e altro (il 5%, inclusi epiteliale misto e dedifferenziato/indifferenziato).

L'outcome primario di efficacia era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1 nelle popolazioni dMMR e pMMR. Gli outcome secondari di efficacia comprendevano l'OS, l'ORR e la durata della risposta nelle popolazioni dMMR e pMMR. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nei pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto a placebo in associazione a chemioterapia in entrambe le popolazioni dMMR e pMMR. Il tempo di follow-up mediano era di 13,6 mesi (range: da 0,6 a 39,4 mesi) e di 8,7 mesi (range: da 0,1 a 37,2 mesi) rispettivamente nelle popolazioni dMMR e pMMR. L'endpoint di OS non è stato valutato formalmente nell'ambito del controllo di molteplicità. I risultati di OS non erano maturi. Nella Tabella 48 sono riassunti i risultati di efficacia per stato MMR. Le curve di Kaplan-Meier per la PFS per stato MMR sono mostrate rispettivamente nelle Figure 46 e 47.

Tabella 48: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-868 (NRG-GY018)

Endpoint	Popolazione dMMR		Popolazione pMMR	
	Pembrolizumab con chemioterapia* n=110	Placebo con chemioterapia* n=112	Pembrolizumab con chemioterapia* n=294	Placebo con chemioterapia* n=294
PFS				
Numero (%) di pazienti con evento	29 (26%)	60 (54%)	95 (32%)	138 (47%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12.3)	13,1 (10,6; 19,5)	8,7 (8,4; 11,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,34 (0,22; 0,53)		0,57 (0,44; 0,74)	
p-value [‡]	< 0,0001		< 0,0001	
OS				
Numero (%) di pazienti con evento	10 (9%)	17 (15%)	45 (15%)	54 (18%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR, NR)	NR (NR, NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,55 (0,25; 1,19)		0,79 (0,53; 1,17)	
Tasso di risposta obiettiva				
Numero di partecipanti con malattia misurabile al basale	n=95	n=95	n=220	n=235
ORR [¶] % (IC 95%)	78% (68; 86)	69% (59; 79)	61% (55; 68)	51% (45; 58)
Durata della risposta				
Mediana in mesi (range)	NR (0,0+; 33,0+)	4,4 (0,0+; 32,8+)	7,1 (0,0+; 32,8+)	6,4 (0,0+; 20,1+)

* Chemioterapia (paclitaxel e carboplatino)

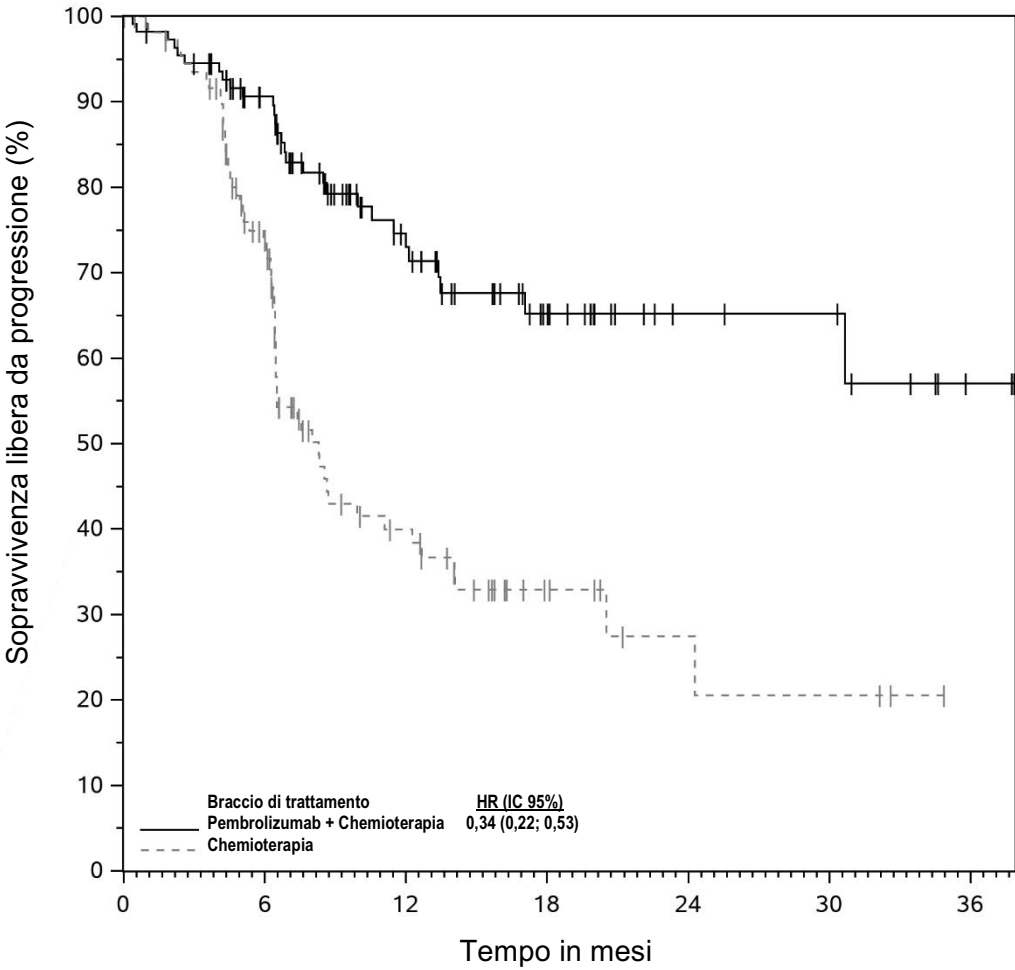
† In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

‡ P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato (rispetto al limite alfa di 0,00207 per dMMR e di 0,00116 per pMMR)

¶ Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

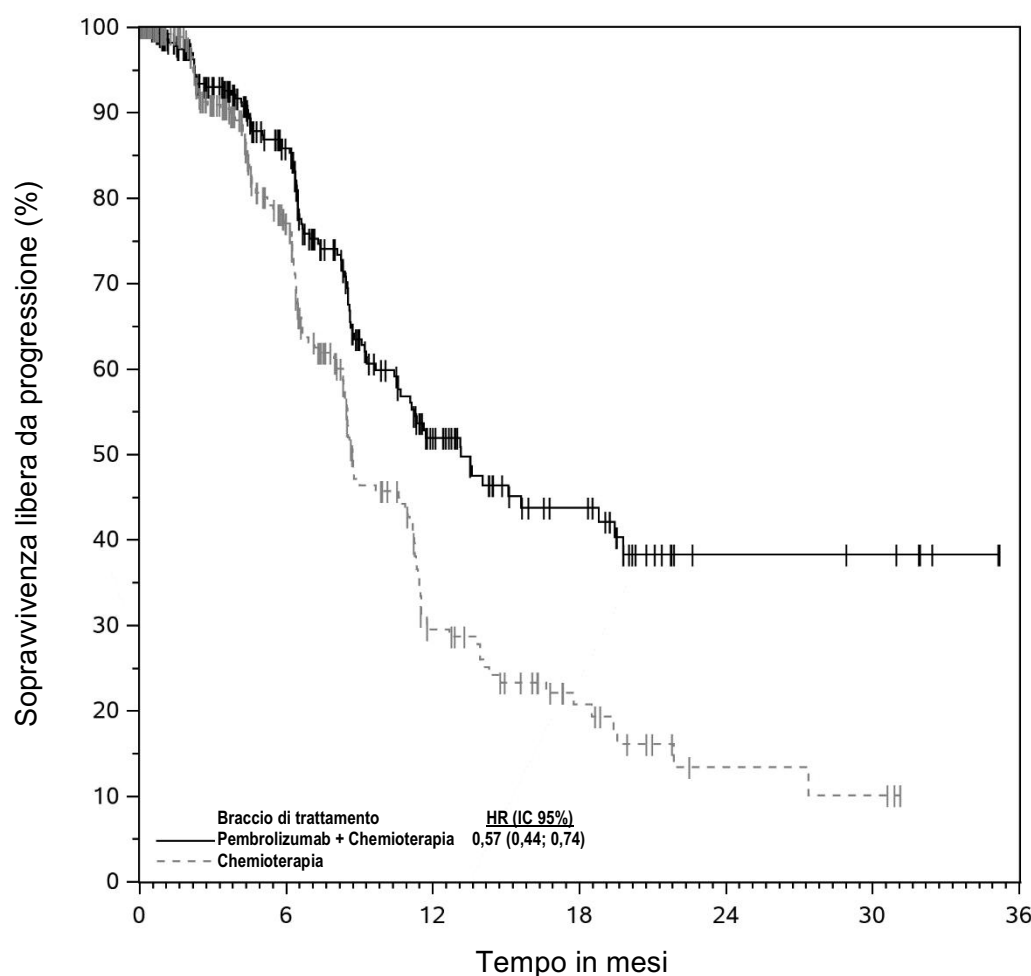
NR = non raggiunto

Figura 46: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-868 (NRG-GY018) nella popolazione dMMR



Numero di soggetti a rischio							
Pembrolizumab + Chemioterapia	110	85	45	24	10	9	2
Chemioterapia	112	69	25	9	4	3	0

Figura 47: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-868 (NRG-GY018) nella popolazione pMMR



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemioterapia	294	162	57	29	7	6	0
Chemioterapia	294	144	36	15	4	3	0

KEYNOTE-775: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con EC avanzato precedentemente trattati con chemioterapia sistemica

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a lenvatinib è stata studiata nel KEYNOTE-775, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato condotto su pazienti con EC avanzato che sono stati precedentemente trattati con almeno un trattamento chemioterapico a base di platino in qualsiasi *setting*, compresi i *setting* neoadiuvante e adiuvante. I partecipanti potevano aver ricevuto in totale fino a 2 terapie contenenti platino, purché una fosse stata somministrata nell'ambito del *setting* di trattamento neoadiuvante o adiuvante. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con sarcoma dell'endometrio, carcinosarcoma, fistola preesistente di Grado ≥ 3 , pressione arteriosa non controllata ($> 150/90$ mmHg), compromissione o evento cardiovascolare significativi nei 12 mesi precedenti o i pazienti affetti da malattia autoimmune attiva o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di MMR (dMMR o pMMR [riparazione del *mismatch* funzionale, *mismatch repair proficient*]) utilizzando un esame IHC validato. Lo strato di pMMR è stato ulteriormente stratificato in base a Performance Status ECOG, regione geografica e anamnesi di irradiazione pelvica. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg tramite infusione endovenosa ogni 3 settimane in associazione a lenvatinib 20 mg per via orale una volta al giorno.
- a scelta dello sperimentatore, o doxorubicina 60 mg/m² ogni 3 settimane o paclitaxel 80 mg/m² ogni settimana, 3 settimane di trattamento/1 settimana di pausa.

Il trattamento con pembrolizumab e lenvatinib è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 come stabilito dal BICR, fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o, per pembrolizumab, fino ad un massimo di 24 mesi. La somministrazione del trattamento dello studio è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se lo sperimentatore ha ritenuto che il paziente fosse in grado di trarne beneficio clinico e che il trattamento fosse tollerato. Un totale di 121/411 (29%) dei pazienti trattati con pembrolizumab e lenvatinib ha ricevuto la terapia in studio oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST. La durata mediana della terapia oltre la progressione è stata di 2,8 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 8 settimane.

Un totale di 827 pazienti è stato arruolato e randomizzato a ricevere pembrolizumab in associazione a lenvatinib (n=411) o, a scelta dello sperimentatore, doxorubicina (n=306) o paclitaxel (n=110). Le caratteristiche basali di questi pazienti erano: età mediana di 65 anni (range: da 30 a 86); 50% di età pari o superiore a 65 anni; 61% di etnia bianca, 21% di etnia asiatica e 4% di etnia nera; PS ECOG pari a 0 (59%) o 1 (41%) e 84% con stato tumorale pMMR e 16% con stato tumorale dMMR. I sottotipi istologici erano carcinoma endometrioidale (60%), carcinoma sieroso (26%), carcinoma a cellule chiare (6%), misto (5%) e altro (3%). Tutti gli 827 pazienti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per EC: il 69% aveva ricevuto una precedente terapia sistemica, il 28% ne aveva ricevuta due e il 3% aveva ricevuto tre o più precedenti terapie sistemiche. Il 37% dei pazienti aveva ricevuto solo una precedente terapia neoadiuvante o adiuvante.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutate dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia comprendevano l'ORR, valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. All'analisi *ad interim* pre-specificata, con un tempo di follow-up mediano di 11,4 mesi (range: da 0,3 a 26,9 mesi), lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS e della PFS. L'analisi finale pre-specificata di OS con circa 16 mesi di durata aggiuntiva del follow-up dall'analisi *ad interim* (tempo di follow-up mediano complessivo di 14,7 mesi [range: da 0,3 a 43,0 mesi]) è stata eseguita senza aggiustamento per la molteplicità. I risultati di efficacia per sottogruppi MMR erano coerenti con i risultati complessivi dello studio. Nella Tabella 49 sono riassunti i risultati della PFS, dell'ORR e della durata della risposta all'analisi *ad interim* e i risultati di OS all'analisi finale. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS all'analisi finale e la PFS all'analisi *ad interim* sono mostrate rispettivamente nelle Figure 48 e 49.

Tabella 49: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-775

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane Lenvatinib n=411	Chemioterapia* n=416
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	276 (67%)	329 (79%)
Mediana in mesi (IC 95%)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-value [‡]	< 0,0001	
PFS[§]		
Numero (%) di pazienti con evento	281 (68%)	286 (69%)
Mediana in mesi (IC 95%)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva[§]		
ORR [§] % (IC 95%)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Risposta completa	7%	3%
Risposta parziale	25%	12%
p-value [¶]	< 0,0001	
Durata della risposta[§]		
Mediana in mesi [#] (range)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicina o Paclitaxel

[†] In base al modello di regressione di Cox stratificato

[‡] P-value nominale unilaterale dell'analisi finale in base al log-rank test stratificato. All'analisi *ad interim* pre-specificata di OS, con un tempo di follow-up mediano di 11,4 mesi (range: da 0,3 a 26,9 mesi), è stata ottenuta una superiorità statisticamente significativa di OS confrontando l'associazione di pembrolizumab e lenvatinib con la chemioterapia (HR: 0,62 [IC 95%: 0,51, 0,75] p-value < 0,0001)

[§] All'analisi *ad interim* pre-specificata

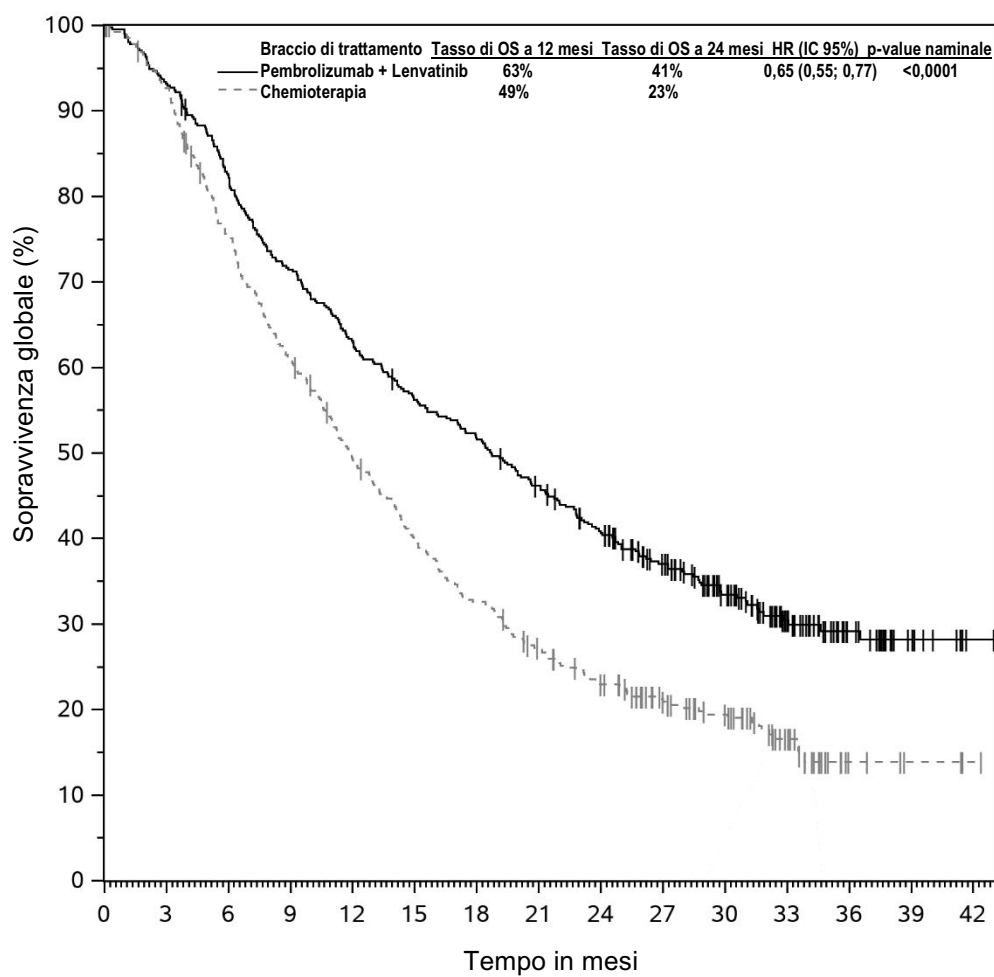
[‡] P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per stato di MMR, Performance Status ECOG, regione geografica e anamnesi di irradiazione pelvica

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

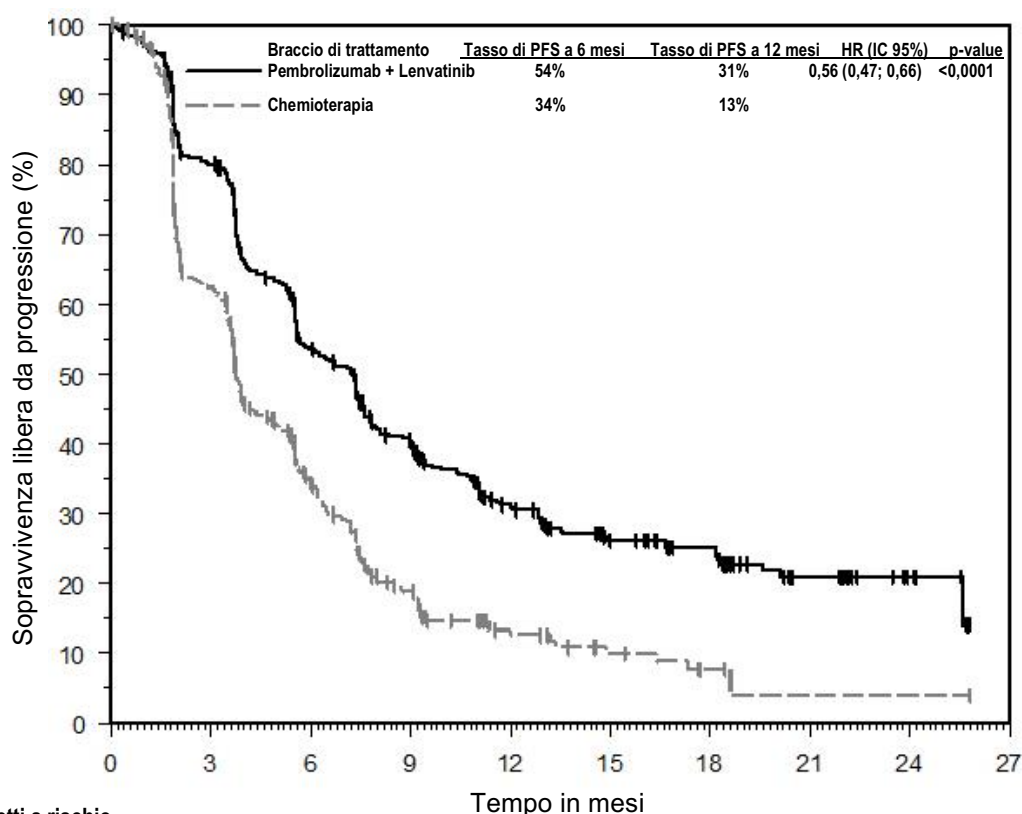
Figura 48: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-775 (popolazione intent-to-treat)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Chemioterapia	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Figura 49: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-775 (popolazione intent-to-treat)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Chemioterapia:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Carcinoma della cervice

KEYNOTE-A18: studio controllato della terapia di associazione a CRT in pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a cisplatino e radioterapia a fasci esterni (*external beam radiation therapy*, EBRT) seguita da brachiterapia (BT) è stata studiata nel KEYNOTE-A18, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 1 060 pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato che non avevano precedentemente ricevuto alcun intervento chirurgico, radioterapia o terapia sistemica definitivi per il carcinoma della cervice. Sono stati arruolati 601 pazienti con Stadio III - IVA secondo FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia) 2014 (coinvolgimento tumorale della parte inferiore della vagina con o senza estensione alla parete pelvica o idronefrosi/rene non funzionante o diffusione agli organi pelvici adiacenti) con linfonodi positivi o negativi e 459 pazienti con Stadio IB2 - IIB secondo FIGO 2014 (lesioni tumorali > 4 cm o lesioni clinicamente visibili che si sono diffuse oltre l'utero, ma non estese alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina) con linfonodi positivi. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base al tipo di EBRT pianificato (radioterapia ad intensità modulata [*Intensity-modulated radiation therapy*, IMRT] o terapia ad arco modulato volumetrico [*volumetric modulated arc therapy*, VMAT] vs. non-IMRT e non-VMAT), allo stadio del carcinoma della cervice allo screening (Stadio IB2 - IIB vs. Stadio III - IVA secondo FIGO 2014) e alla dose totale di radioterapia pianificata ([dose EBRT + BT] < 70 Gy vs. ≥ 70 Gy secondo la dose equivalente [EQD2]). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei due bracci di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg per via endovenosa ogni 3 settimane (5 cicli) in concomitanza con cisplatino 40 mg/m² per via endovenosa ogni settimana (5 cicli, una sesta infusione

facoltativa poteva essere somministrata secondo la pratica locale) e radioterapia (EBRT seguita da BT), seguito da pembrolizumab 400 mg per via endovenosa ogni 6 settimane (15 cicli).

- Placebo per via endovenosa ogni 3 settimane (5 cicli) in concomitanza con cisplatino 40 mg/m² per via endovenosa ogni settimana (5 cicli, una sesta infusione facoltativa poteva essere somministrata secondo la pratica locale) e radioterapia (EBRT seguita da BT), seguito da placebo per via endovenosa ogni 6 settimane (15 cicli).

Il trattamento è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 secondo la valutazione dello sperimentatore o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 12 settimane per i primi due anni, ogni 24 settimane per il terzo anno e a seguire annualmente.

Tra i 601 pazienti con malattia allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 arruolati nello studio KEYNOTE-A18, le caratteristiche basali erano: età mediana di 51 anni (range: da 22 a 87); 16% di età pari o superiore a 65 anni; 36% di etnia bianca, 1% di etnia nera, 34% di etnia asiatica, 38% di etnia ispanica o latina; 68% con performance status ECOG pari a 0 e 32% con performance status ECOG pari a 1; 93% con CPS \geq 1; il 71% aveva linfonodi pelvici e/o para-aortici positivi, il 29% non aveva linfonodi pelvici né para-aortici positivi, l'86% EBRT IMRT o VMAT, il 90% \geq 70 Gy (EQD2). L'84% aveva un carcinoma a cellule squamose e il 16% aveva un'istologia non squamosa.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS (valutata dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1 o conferma istopatologica) e l'OS. Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della PFS [0,70 (IC 95% 0,55, 0,89; p-value 0,0020)] alla prima analisi *ad interim* pre-specificata e di OS [0,67 (IC 95% 0,50, 0,90; p-value 0,0040)] alla seconda analisi *ad interim* pre-specificata nella popolazione totale per i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab con CRT rispetto a placebo con CRT. Nella Tabella 50 sono riassunti i principali risultati di efficacia provenienti dalla seconda analisi *ad interim* pre-specificata nei pazienti con malattia allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 con un tempo mediano di follow-up di 26,6 mesi (range: da 0,9 a 41,7 mesi). Le curve di Kaplan-Meier nei pazienti con malattia allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014 per l'OS e la PFS sulla base di questa analisi sono mostrate rispettivamente nelle Figure 50 e 51.

Tabella 50: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-A18 per i pazienti con carcinoma della cervice allo Stadio III – IVA secondo FIGO 2014

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane e 400 mg ogni 6 settimane con CRT n=296	Placebo con CRT n=305
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	43 (15%)	73 (24%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,39; 0,83)	
PFS valutata dallo sperimentatore		
Numero (%) di pazienti con evento	79 (27%)	125 (41%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (26,3; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,57 (0,43; 0,76)	

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato
 CRT = Chemioradioterapia
 NR = non raggiunto

Figura 50: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-A18 per i pazienti con carcinoma della cervice allo Stadio III - IVA secondo FIGO 2014

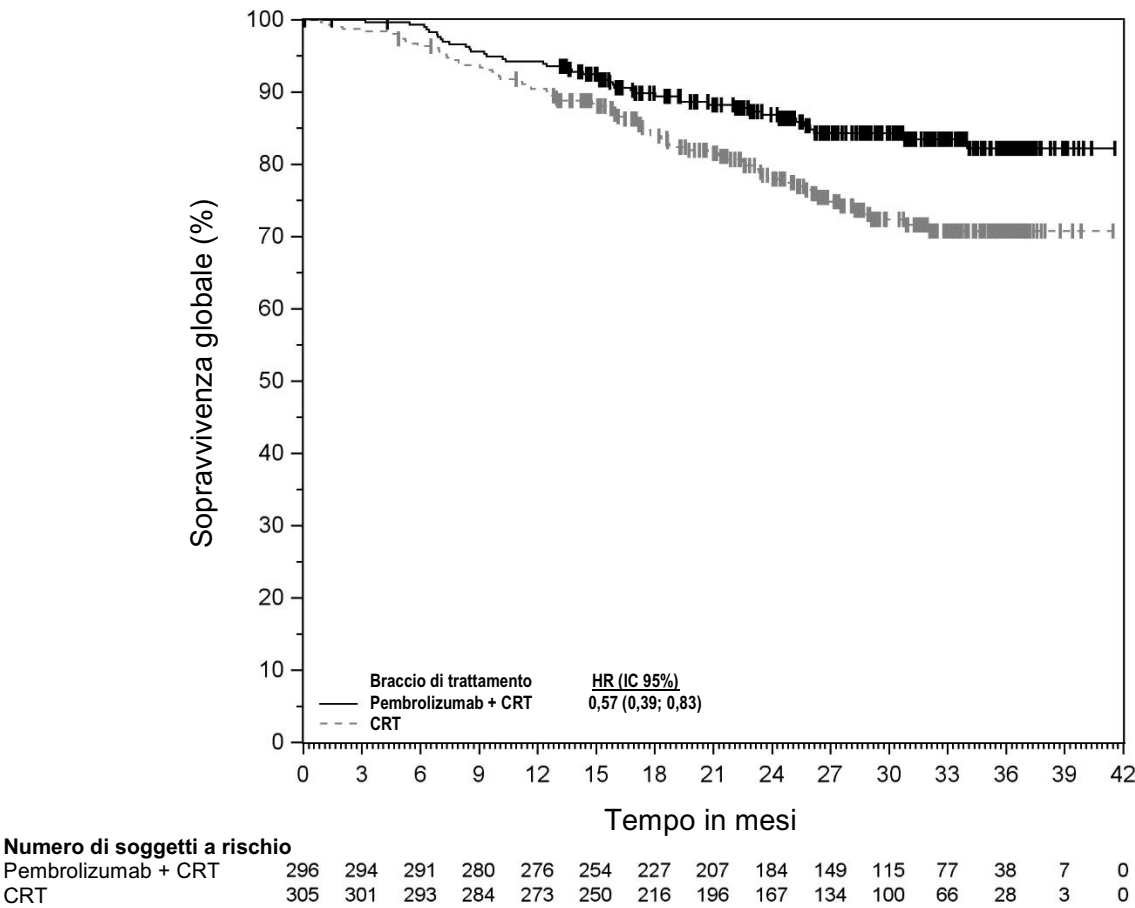
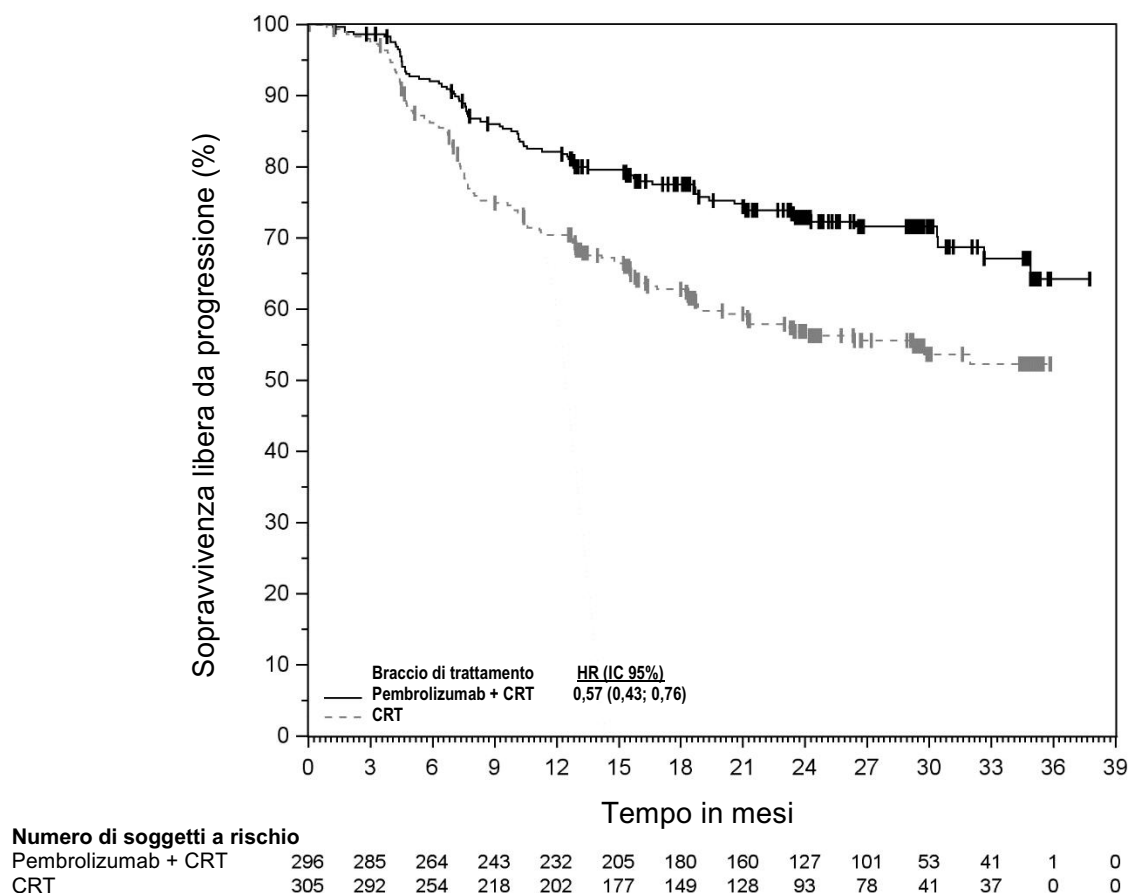


Figura 51: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-A18 per i pazienti con carcinoma della cervice allo Stadio III - IVA secondo FIGO 2014



KEYNOTE-826: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino, con o senza bevacizumab, è stata studiata nel KEYNOTE-826, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 617 pazienti con carcinoma della cervice persistente, ricorrente o metastatico di prima linea che non erano stati precedentemente trattati con chemioterapia tranne quando utilizzata contemporaneamente come agente radiosensibilizzante. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato metastatico alla diagnosi iniziale, alla decisione dello sperimentatore di usare bevacizumab e allo stato di PD-L1 (CPS < 1 vs. CPS da 1 a < 10 vs. CPS ≥ 10). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei due gruppi di trattamento:

- Trattamento Gruppo 1: Pembrolizumab 200 mg più chemioterapia con o senza bevacizumab
- Trattamento Gruppo 2: Placebo più chemioterapia con o senza bevacizumab

Lo sperimentatore ha selezionato uno dei seguenti quattro regimi di trattamento prima della randomizzazione:

1. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatino 50 mg/m²

2. Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatino 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/kg
3. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 mg/mL/min
4. Paclitaxel 175 mg/m² + carboplatino AUC 5 mg/mL/min + bevacizumab 15 mg/kg

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa. Tutti i trattamenti dello studio sono stati somministrati il Giorno 1 di ogni ciclo di trattamento ogni 3 settimane. Il cisplatino poteva essere somministrato il Giorno 2 di ogni ciclo di trattamento ogni 3 settimane. L'opzione di utilizzare bevacizumab era a scelta dello sperimentatore prima della randomizzazione. Il trattamento con pembrolizumab è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La somministrazione di pembrolizumab è stata permessa oltre la progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST se il paziente era clinicamente stabile e considerato dallo sperimentatore in grado di trarne beneficio clinico. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita alla Settimana 9 e poi ogni 9 settimane per il primo anno e a seguire ogni 12 settimane.

Dei 617 pazienti arruolati, 548 pazienti (89%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Tra questi 548 pazienti arruolati con un tumore che esprimeva PD-L1, 273 pazienti sono stati randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab e 275 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab. Le caratteristiche basali di questi 548 pazienti erano: età mediana di 51 anni (range: da 22 a 82), 16% di età pari o superiore a 65 anni; 59% di etnia bianca, 18% di etnia asiatica e 1% di etnia nera; 37% di etnia ispanica o latina; 56% e 43% con un Performance Status ECOG pari a 0 o 1, rispettivamente; il 63% ha ricevuto bevacizumab come trattamento dello studio; il 21% con adenocarcinoma e il 5% con istologia adenosquamosa; per quanto riguarda i pazienti con malattia persistente o ricorrente con o senza metastasi a distanza, il 39% aveva ricevuto in precedenza solo chemioradioterapia e il 17% aveva ricevuto una precedente chemioradioterapia più intervento chirurgico.

Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutate dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta valutati dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1. Ad un'analisi *ad interim* pre-specificata, lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi di OS (HR 0,64; IC 95% 0,50, 0,81; p-value = 0,0001) e della PFS (HR 0,62; IC 95% 0,50, 0,77; p-value < 0,0001) nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab rispetto a placebo in associazione a chemioterapia con o senza bevacizumab. Lo studio ha inoltre dimostrato miglioramenti statisticamente significativi di OS e della PFS nella popolazione totale. Nella Tabella 51 sono riassunti i principali risultati di efficacia nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 all'analisi finale dello studio KEYNOTE-826 con una durata mediana di follow-up di 21,3 mesi. Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sulla base dell'analisi finale sono mostrate nelle Figure 52 e 53.

Tabella 51: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-826 nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane più chemioterapia* con o senza bevacizumab n=273	Placebo più chemioterapia* con o senza bevacizumab n=275
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	153 (56%)	201 (73%)
Mediana in mesi (IC 95%)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-value [‡]	< 0,0001	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	171 (63%)	220 (80%)
Mediana in mesi (IC 95%)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [¶] (IC 95%)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Risposta completa	26%	15%
Risposta parziale	43%	36%
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% con durata ≥ 12 mesi [#]	56	45
% con durata ≥ 24 mesi [#]	48	30

* Chemioterapia (paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino)

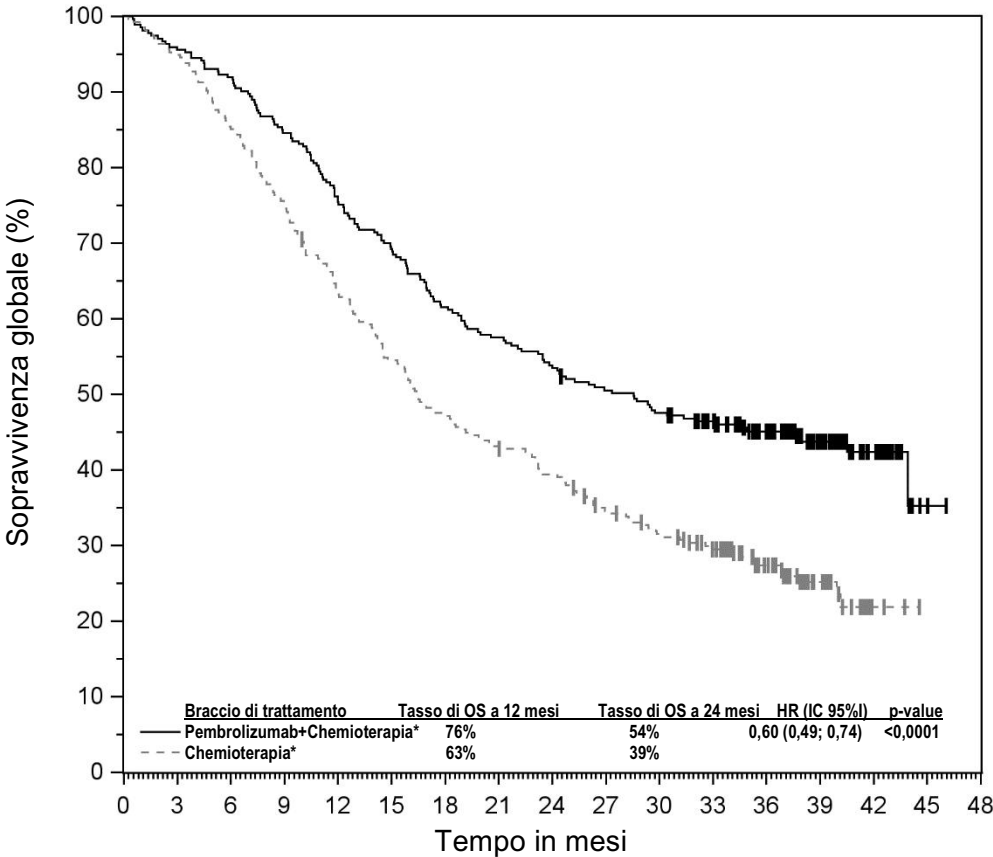
[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value nominale in base al log-rank test stratificato

[¶] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[#] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 52: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-826

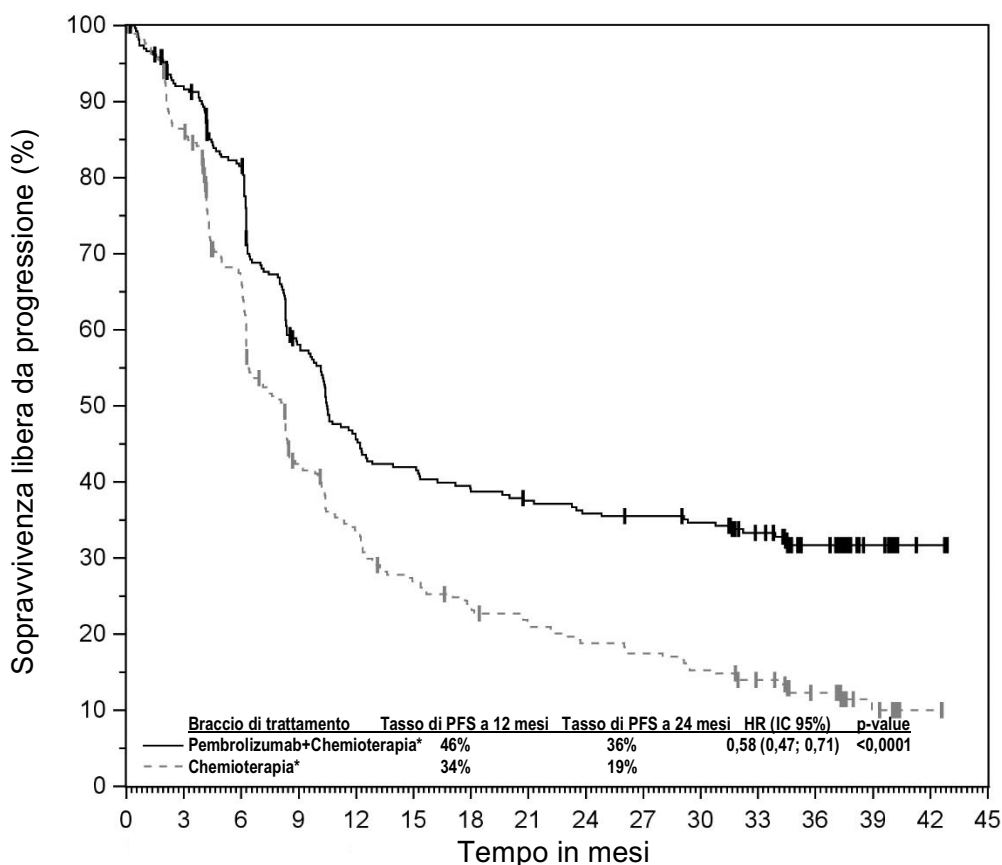


Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab+Chemioterapia*	273	261	251	231	206	189	168	157	146	136	128	116	90	52	22	2	0
Chemioterapia*	275	261	235	207	173	149	129	117	107	91	81	68	45	24	3	0	0

* Chemioterapia (paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino) con o senza bevacizumab

Figura 53: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-826



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab+Chemioterapia*	273	238	208	144	113	104	97	92	88	86	83	70	46	25	6	0
Chemioterapia*	275	229	170	103	81	64	55	49	43	40	35	28	18	7	2	0

* Chemioterapia (paclitaxel e cisplatino o paclitaxel e carboplatino) con o senza bevacizumab

Adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ)

KEYNOTE-811: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a trastuzumab più chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino è stata studiata nel KEYNOTE-811, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 698 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della GEJ HER2 positivo avanzato, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia metastatica. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), trattamento chemioterapico (5-FU più cisplatino [FP] o capecitabina più oxaliplatino [CAPOX]) e regione geografica (Europa/Israele/Nord America/Australia, Asia o Resto del mondo). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio, ad eccezione della capecitabina orale, sono stati somministrati come infusione endovenosa per ogni ciclo di trattamento di 3 settimane:

- pembrolizumab 200 mg, trastuzumab 8 mg/kg alla prima infusione e 6 mg/kg nei cicli successivi, seguiti da chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² per un massimo di 6 cicli e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure

oxaliplatino 130 mg/m² fino a 6-8 cicli e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX). Pembrolizumab è stato somministrato prima di trastuzumab e della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.

- placebo, trastuzumab 8 mg/kg alla prima infusione e 6 mg/kg nei cicli successivi, seguiti da chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² per un massimo di 6 cicli e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m² fino a 6-8 cicli e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX). Placebo è stato somministrato prima di trastuzumab e della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.

Il trattamento con pembrolizumab, trastuzumab e chemioterapia o placebo, trastuzumab e chemioterapia è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 come stabilito dal BICR, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane.

Dei 698 pazienti randomizzati nello studio KEYNOTE-811, 594 (85%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali di questi 594 pazienti con espressione tumorale di PD-L1 CPS ≥ 1 comprendevano: età mediana di 63 anni (range: da 19 a 85), 43% di età pari o superiore a 65 anni; 80% di sesso maschile; 63% di etnia bianca, 33% di etnia asiatica e 0,7% di etnia nera; 42% con un PS ECOG pari a 0 e il 58% con un PS ECOG pari a 1. Il 98% dei pazienti aveva malattia metastatica (Stadio IV) e il 2% aveva malattia localmente avanzata non resecabile. Il 95% (n=562) aveva tumori non MSI-H, l'1% (n=8) aveva tumori MSI-H e nel 4% (n=24) lo stato non era noto. L'85% dei pazienti aveva ricevuto CAPOX.

Gli outcome primari di efficacia erano la PFS valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1 e l'OS. Gli outcome secondari di efficacia comprendevano l'ORR e la durata della risposta valutate dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Alla seconda analisi *ad interim* nella popolazione totale, lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS (HR 0,72; IC 95% 0,60, 0,87; p-value 0,0002) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a trastuzumab e chemioterapia rispetto a placebo in associazione a trastuzumab e chemioterapia. In questa analisi *ad interim* non c'è stata alcuna differenza statisticamente significativa rispetto all'OS. Il tempo mediano di follow-up è stato di 15,4 mesi (range: da 0,3 a 41,6 mesi). Alla prima analisi *ad interim* condotta sui primi 264 pazienti randomizzati nella popolazione totale (133 pazienti nel braccio pembrolizumab e 131 nel braccio placebo), è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo dell'ORR (74,4% vs. 51,9%, che rappresenta una differenza dell'ORR di 22,7%, [IC 95%: 11,2, 33,7]; p-value 0,00006).

Nella Tabella 52 sono riassunti i principali risultati di efficacia alla seconda analisi *ad interim* per il sottogruppo pre-specificato di pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS sono mostrate nelle Figure 54 e 55.

Tabella 52: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-811 nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)

Endpoint	Pembrolizumab Trastuzumab e chemioterapia n=298	Placebo Trastuzumab e chemioterapia n=296
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	199 (67%)	215 (73%)
Mediana in mesi (IC 95%)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-value [†]	0,0001	
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	167 (56%)	183 (62%)
Mediana in mesi (IC 95%)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-value [†]	0,0143	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [‡] % (IC 95%)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Risposta completa	14%	10%
Risposta parziale	59%	49%
p-value [#]	0,00008	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% con durata ≥ 6 mesi [¶]	75%	67%
% con durata ≥ 12 mesi [¶]	49%	41%

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato

[†] P-value nominale in base al log-rank test non stratificato; nessun test formale è stato eseguito nei pazienti con espressione di PD-L1(CPS ≥ 1)

[‡] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[#] P-value nominale in base al metodo di Miettinen e Nurminen non stratificato; nessun test formale è stato eseguito nei pazienti con espressione di PD-L1(CPS ≥ 1)

[¶] In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 54: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-811

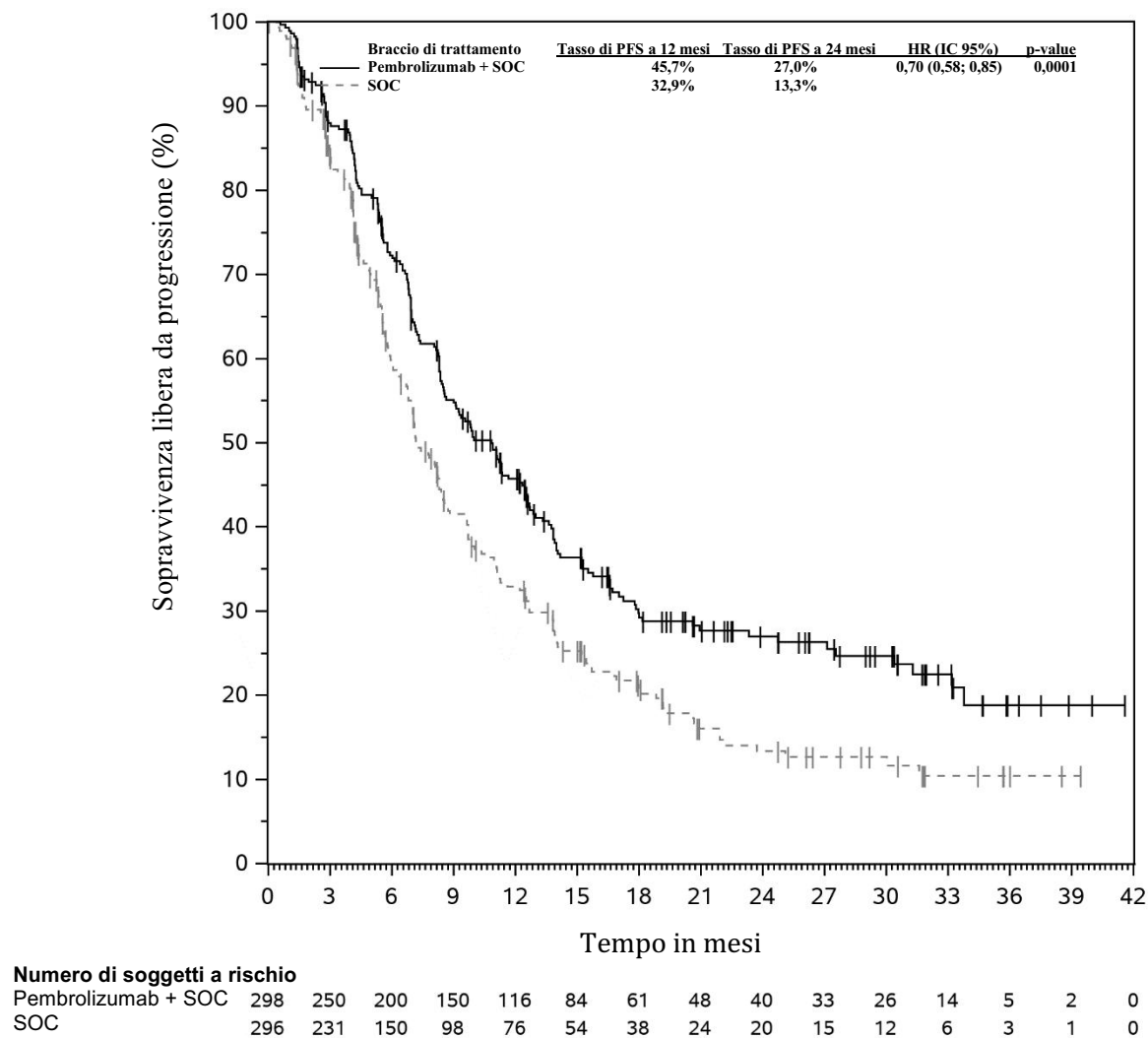
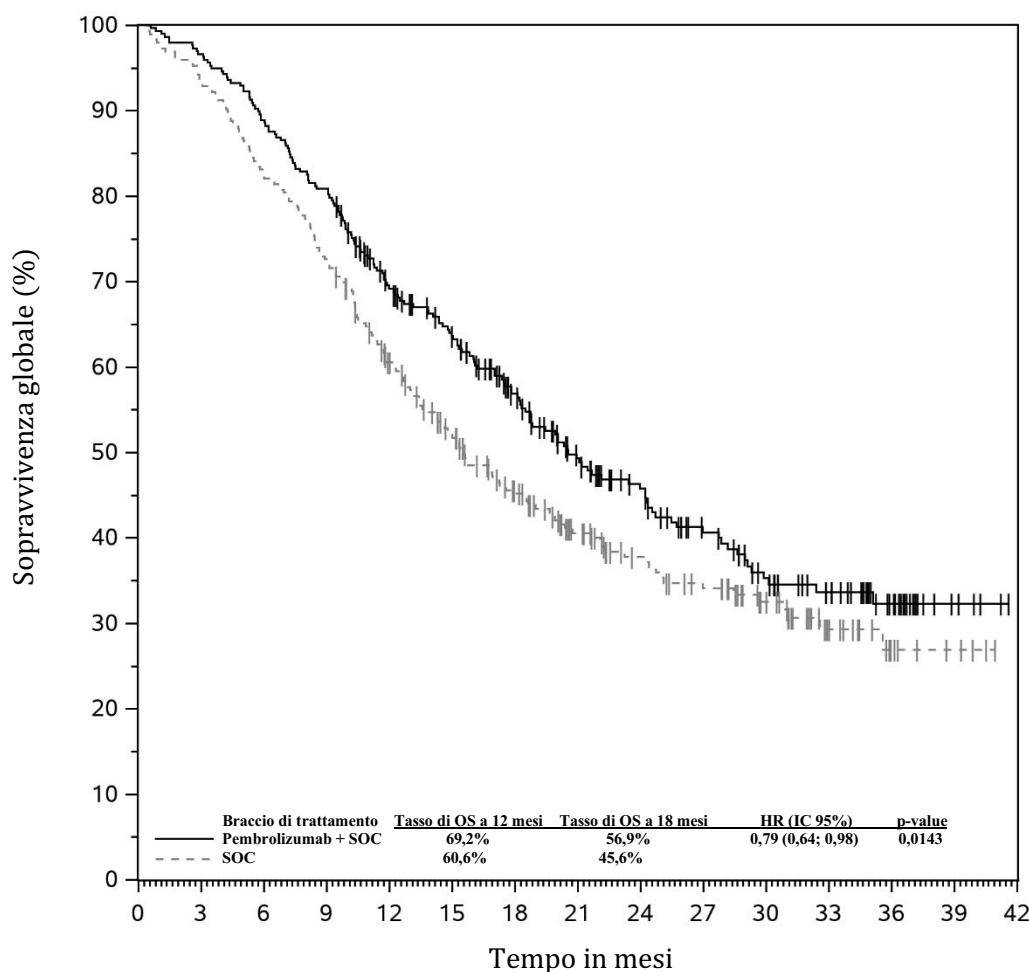


Figura 55: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-811



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: studio controllato della terapia di associazione in pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico naïve al trattamento

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino è stata studiata nel KEYNOTE-859, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 1 579 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della GEJ HER2 negativo avanzato, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per malattia metastatica. Era consentita una precedente terapia neoadiuvante e/o adiuvante se completata almeno 6 mesi prima della randomizzazione. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento, con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori o pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con inibitori del checkpoint immunitario non erano eleggibili.

La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1 o < 1), trattamento chemioterapico (5-FU più cisplatino [FP] o capecitabina più oxaliplatino [CAPOX]) e regione geografica (Europa/Israele/Nord America/Australia, Asia o Resto del mondo).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei seguenti bracci di trattamento; tutti i medicinali dello studio, ad eccezione della capecitabina orale, sono stati somministrati come infusione endovenosa per ogni ciclo di trattamento di 3 settimane:

- pembrolizumab 200 mg, chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m² e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX) fino a un massimo di 35 cicli. La durata del trattamento con cisplatino o oxaliplatino può essere limitata a 6 cicli secondo le linee guida nazionali. Pembrolizumab è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.
- placebo, chemioterapia di associazione scelta dallo sperimentatore con cisplatino 80 mg/m² e 5-FU 800 mg/m²/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m² e capecitabina 1 000 mg/m² due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX) fino a un massimo di 35 cicli. La durata del trattamento con cisplatino o oxaliplatino può essere limitata a 6 cicli secondo le linee guida nazionali. Placebo è stato somministrato prima della chemioterapia al Giorno 1 di ogni ciclo.

Il trattamento con pembrolizumab e chemioterapia o placebo e chemioterapia è stato proseguito fino alla progressione della malattia definita secondo i criteri RECIST v1.1 come stabilito dal BICR, alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita ogni 6 settimane.

Dei 1 579 pazienti dello studio KEYNOTE-859, 1 235 (78%) avevano un tumore che esprimeva PD-L1 con un CPS ≥ 1 in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Le caratteristiche basali dei 1 235 pazienti con espressione tumorale di PD-L1 CPS ≥ 1 comprendevano: età mediana di 62 anni (range: da 24 a 86), 40% di età pari o superiore a 65 anni; 70,4% di sesso maschile; 55,5% di etnia bianca, 33,1% di etnia asiatica; il 36,5% con un PS ECOG pari a 0 e il 63,5% con un PS ECOG pari a 1. Il 96% dei pazienti aveva malattia metastatica (Stadio IV) e il 4% aveva malattia localmente avanzata non resecabile. Il 5% (n=66) aveva tumori MSI-H. L'86% dei pazienti aveva ricevuto CAPOX.

L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli ulteriori outcome secondari di efficacia comprendevano la PFS, l'ORR e la durata della risposta (DOR) valutate dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1.

Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS (HR 0,78; IC 95% 0,70, 0,87; p-value < 0,0001), della PFS (HR 0,76; IC 95% 0,67, 0,85; p-Value < 0,0001) e dell'ORR (51% [IC 95% 47,7, 54,8] vs 42% [IC 95% 38,5, 45,5]; p-value 0,00009) nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto a placebo in associazione a chemioterapia nella popolazione totale. Il tempo mediano di follow-up è stato di 12 mesi (range: da 0,1 a 45,9 mesi). Nella Tabella 53 sono riassunti i principali risultati di efficacia per il sottogruppo pre-specificato di pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS ≥ 1 e le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS sono mostrate nelle Figure 56 e 57.

Tabella 53: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-859 nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS \geq 1)

Endpoint	Pembrolizumab Chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino n=618	Placebo Chemioterapia contenente fluoropirimidina e platino n=617
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	464 (75%)	526 (85%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-value [‡]	< 0,0001	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	443 (72%)	483 (78%)
Mediana in mesi* (IC 95%)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Hazard ratio [†] (IC 95%)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-value [‡]	< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR [§] (IC 95%)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Risposta completa	10%	6%
Risposta parziale	42%	37%
p-value [¶]	0,00041	
Durata della risposta		
Mediana in mesi* (range)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% con durata \geq 12 mesi*	41%	26%

* In base alle stime di Kaplan-Meier

[†] In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

[‡] P-value unilaterale in base al log rank test stratificato

[§] Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

[¶] P-value unilaterale in base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato

Figura 56: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-859

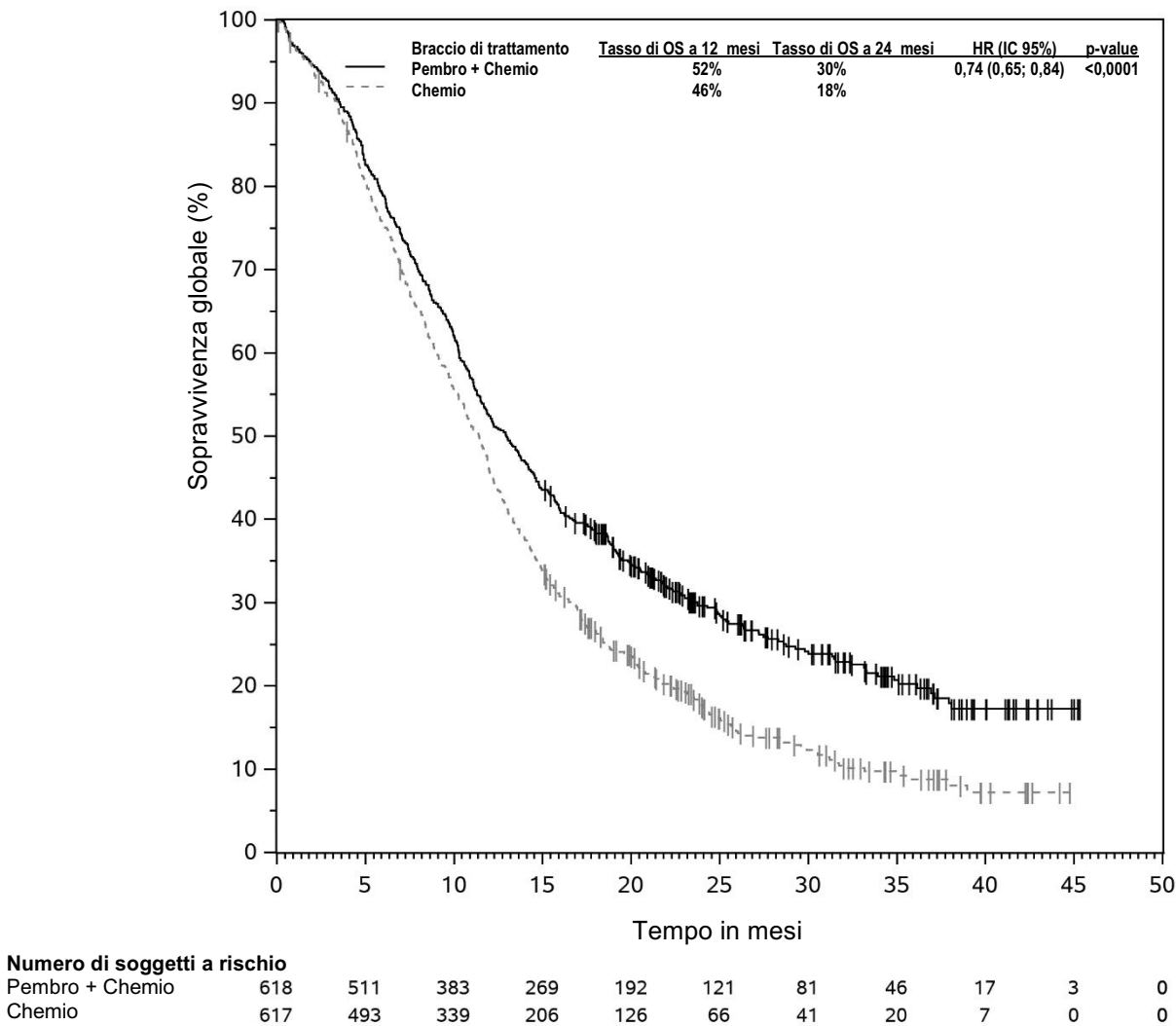
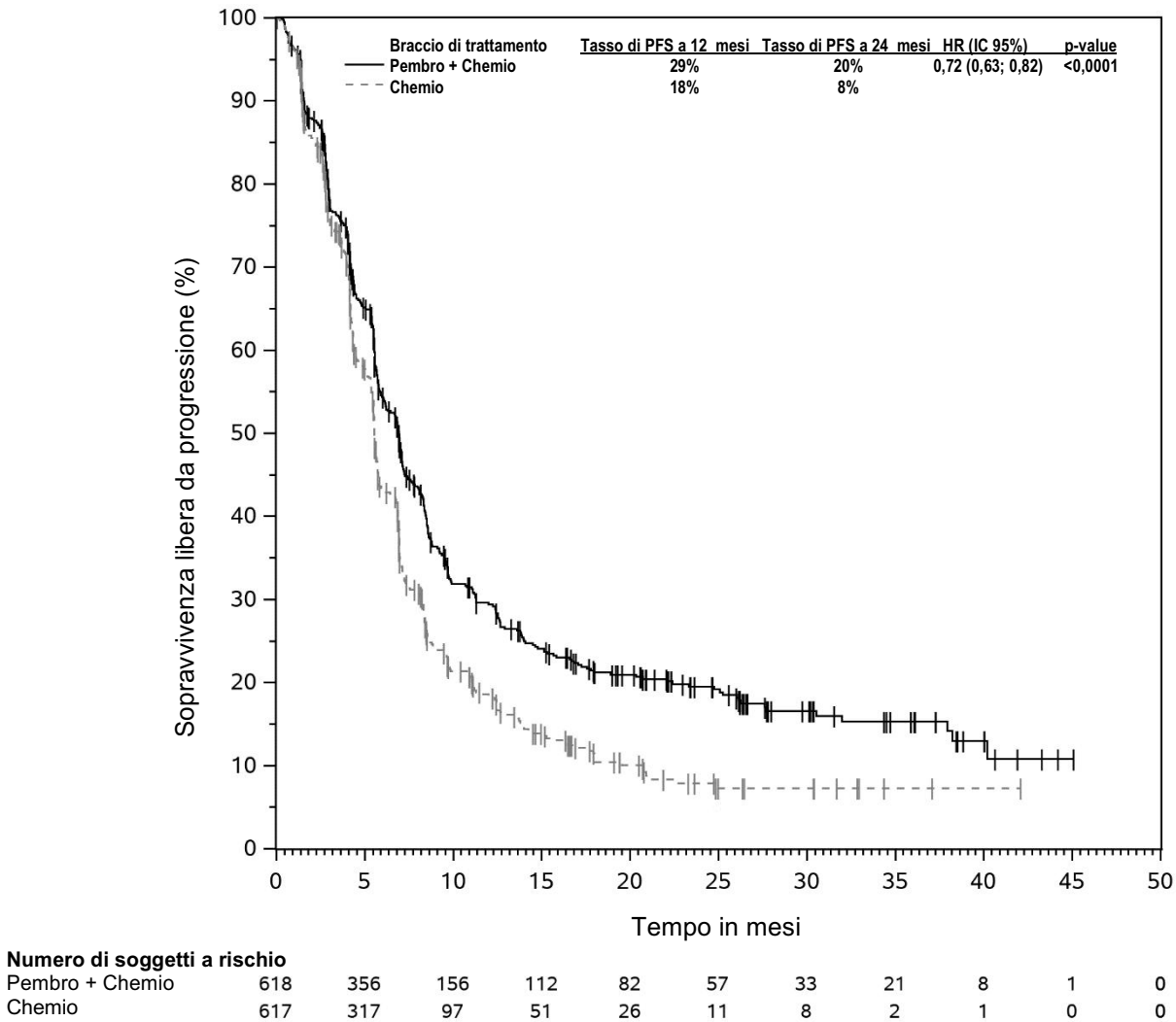


Figura 57: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-859



Nello studio KEYNOTE-859 è stata effettuata un’analisi nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 con CPS da ≥ 1 a < 10 o CPS ≥ 10 in entrambi i bracci di trattamento (vedere Tabella 54).

Tabella 54: Risultati di efficacia secondo l'espressione di PD-L1 nello studio KEYNOTE-859

Endpoint	Terapia di associazione con pembrolizumab n=337	Chemioterapia n=345	Terapia di associazione con pembrolizumab n=279	Chemioterapia n=272
	CPS da ≥ 1 a < 10		CPS ≥ 10	
HR di OS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
HR della PFS (IC 95%)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (IC 95%)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto a chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato

† Hazard ratio (terapia di associazione con pembrolizumab rispetto a chemioterapia) in base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

§ Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

Carcinoma delle vie biliari

KEYNOTE-966: Studio controllato della terapia di associazione in pazienti con BTC localmente avanzato non resecabile o metastatico

L'efficacia di pembrolizumab in associazione a gemcitabina e cisplatino è stata studiata nel KEYNOTE-966, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 1 069 pazienti con BTC localmente avanzato non resecabile o metastatico, che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica nel *setting* avanzato di malattia. I pazienti sono stati arruolati indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1. I pazienti dovevano avere livelli accettabili di bilirubina sierica ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ o bilirubina diretta $\leq \text{ULN}$ per i partecipanti con livelli di bilirubina totale $> 1,5 \times \text{ULN}$) e qualsiasi ostruzione biliare clinicamente significativa doveva essere risolta prima della randomizzazione. I pazienti con malattia autoimmune che richiedeva una terapia sistemica entro 2 anni dal trattamento o con una condizione medica che richiedeva l'uso di medicinali immunosoppressori non erano eleggibili. La randomizzazione è stata stratificata in base alla regione geografica (Asia vs. non Asia), localmente avanzato rispetto a metastatico e sito di origine (colecisti, colangiocarcinoma intraepatico o extraepatico).

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a uno dei due gruppi di trattamento:

- Pembrolizumab 200 mg al Giorno 1 più gemcitabina 1 000 mg/m² e cisplatino 25 mg/m² al Giorno 1 e Giorno 8 ogni 3 settimane
- Placebo al Giorno 1 più gemcitabina 1 000 mg/m² e cisplatino 25 mg/m² al Giorno 1 e Giorno 8 ogni 3 settimane

Tutti i medicinali dello studio sono stati somministrati tramite infusione endovenosa. Il trattamento è stato proseguito fino alla comparsa di tossicità inaccettabile o fino alla progressione della malattia. Per pembrolizumab, il trattamento è stato proseguito fino a un massimo di 35 cicli o circa 24 mesi. Per il cisplatino, il trattamento poteva essere somministrato per un massimo di 8 cicli e per la gemcitabina, il trattamento poteva essere proseguito oltre gli 8 cicli. La valutazione dello stato del tumore è stata eseguita al basale, poi ogni 6 settimane fino alla settimana 54 e a seguire ogni 12 settimane.

Le caratteristiche della popolazione dello studio erano età mediana di 64 anni (range: da 23 a 85); 47% di età pari o superiore a 65 anni; 52% di sesso maschile; 49% di etnia bianca, 46% di etnia asiatica; il 46% con un PS ECOG pari a 0 e il 54% con un PS ECOG pari a 1; il 31% dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per infezione da epatite B e il 3% aveva un'anamnesi positiva per infezione da epatite C.

L'outcome primario di efficacia era l'OS e gli outcome secondari di efficacia erano la PFS, l'ORR e la durata della risposta (DOR) valutate dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Lo studio ha

dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS all'analisi finale nei pazienti randomizzati nel braccio pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto ai pazienti randomizzati nel braccio placebo in associazione a chemioterapia. Nella Tabella 55 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le curve di Kaplan-Meier per la PFS e l'OS sulla base dell'analisi finale con un tempo mediano di follow-up di 11,6 mesi (range: da 0,2 a 37,5 mesi) sono mostrate nelle Figure 58 e 59.

Tabella 55: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-966

Endpoint	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane con gemcitabina/cisplatino n=533	Placebo con gemcitabina/cisplatino n=536
OS		
Numero (%) di pazienti con evento	414 (78%)	443 (83%)
Mediana in mesi (IC 95%)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-value [†]	0,0034	
PFS		
Numero (%) di pazienti con evento	428 (80%)	448 (84%)
Mediana in mesi (IC 95%)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-value [‡]	0,0171	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR% (IC 95%)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Risposta completa	2,6%	1,7%
Risposta parziale	26,6%	26,7%
p-value ^α	0,3610	
Durata della risposta ^{§,¶}		
Mediana in mesi (range)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% con durata ≥ 6 mesi [¶]	65%	55%
% con durata ≥ 12 mesi [¶]	38%	27%

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† P-value unilaterale in base al log rank test stratificato. Il risultato di OS ha soddisfatto il livello di significatività unilaterale pre-specificata di 0,0200

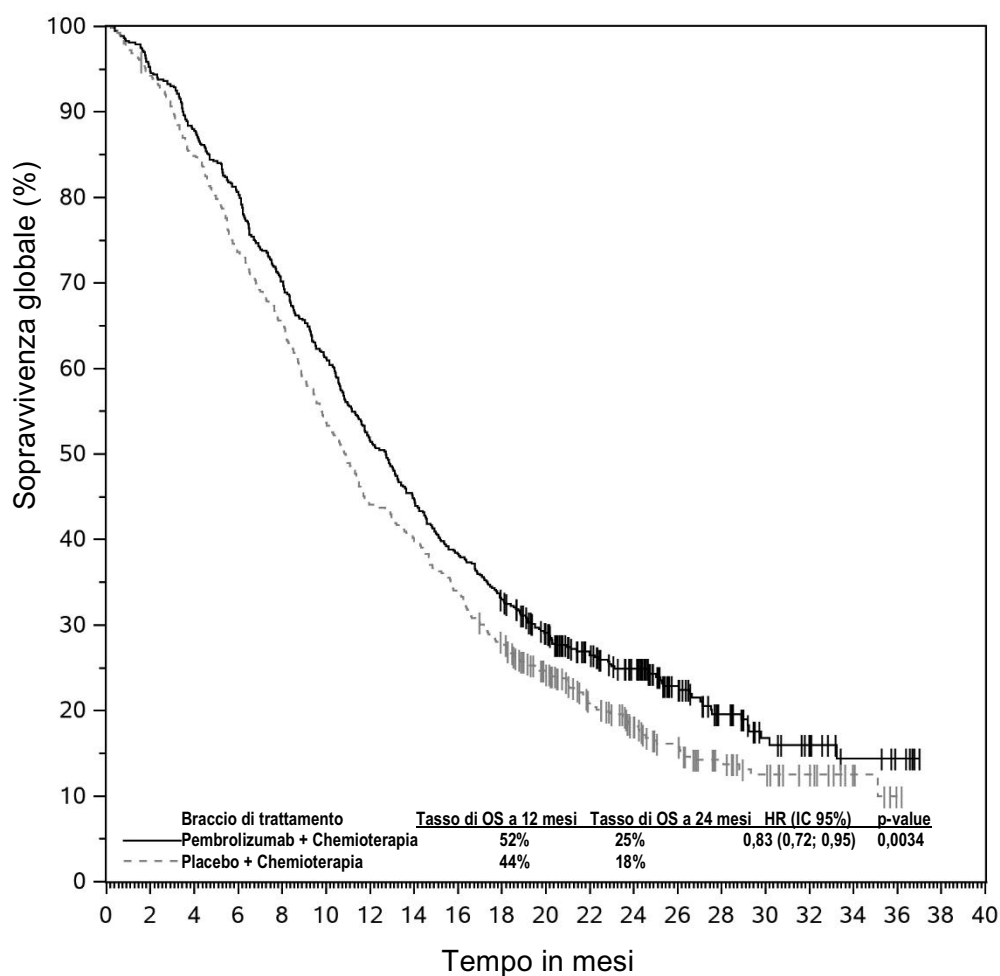
‡ P-value unilaterale in base al log rank test stratificato. Il risultato della PFS non ha soddisfatto il livello di significatività unilaterale pre-specificata di 0,0125

α P-value unilaterale in base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato. Il risultato dell'ORR non ha soddisfatto il livello di significatività unilaterale pre-specificata di 0,0125

§ In base ai pazienti con risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ In base alle stime di Kaplan-Meier

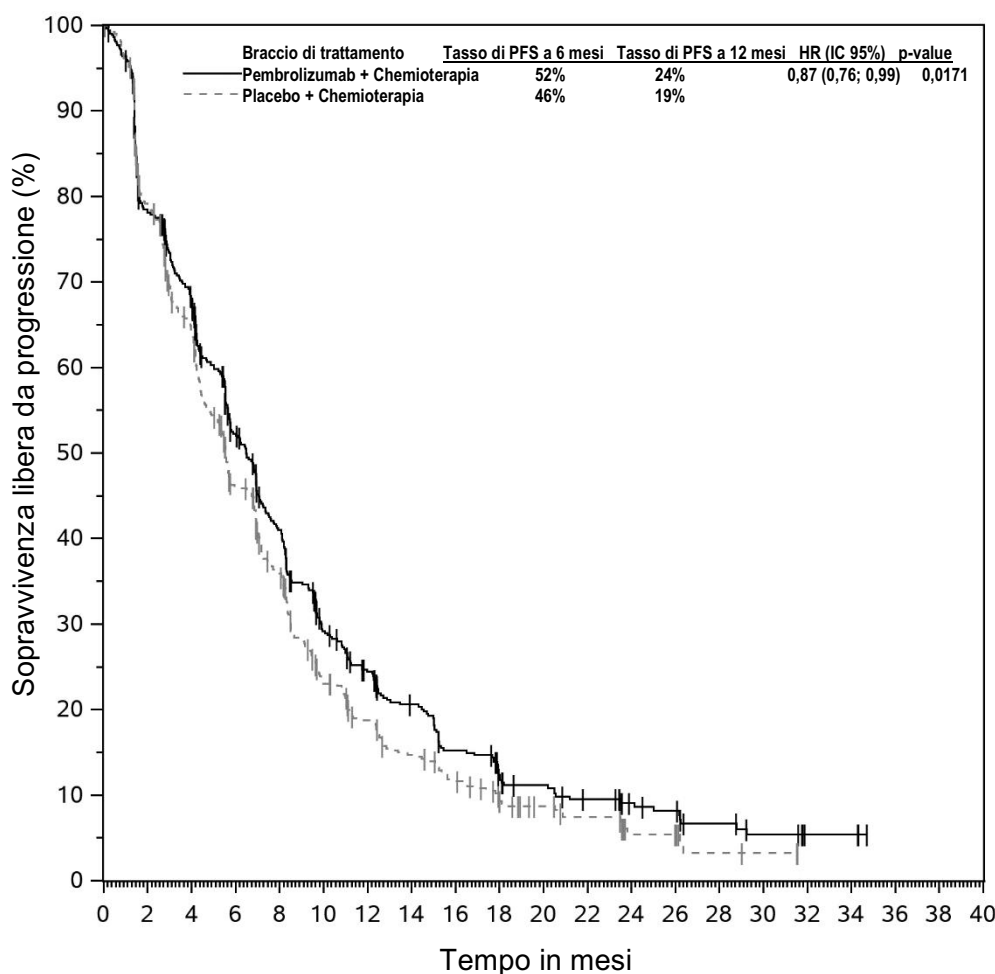
Figura 58: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-966 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemioterapia	533	505	469	430	374	326	275	238	204	175	142	108	88	56	35	21	16	8	5	0	0
Placebo + Chemioterapia	536	504	454	394	349	287	236	213	181	148	115	81	59	43	28	20	14	7	1	0	0

Figura 59: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-966 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemioterapia	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + Chemioterapia	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

Popolazione anziana

Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza in pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti più giovani in trattamento con pembrolizumab in monoterapia. Sulla base dei dati di sicurezza limitati di pazienti di età ≥ 75 anni, pembrolizumab, quando somministrato in associazione a chemioterapia, ha mostrato una tollerabilità minore nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti più giovani. Per i dati di efficacia nei pazienti di età ≥ 75 anni, fare riferimento al relativo paragrafo di ciascuna indicazione.

Popolazione pediatrica

Formulazione sottocutanea

Non sono stati condotti studi dedicati a pembrolizumab soluzione iniettabile in pazienti pediatrici.

Formulazione endovenosa

Nello studio KEYNOTE-051, a 161 pazienti pediatrici (62 bambini da 9 mesi fino a meno di 12 anni di età e 99 adolescenti da 12 anni a 17 anni di età) con melanoma avanzato, linfoma o tumore solido positivo a PD-L1 avanzato, recidivato o refrattario, è stato somministrato pembrolizumab per via endovenosa 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane. Tutti i pazienti hanno ricevuto pembrolizumab per una mediana di 4 dosi (range: 1-35 dosi), con 138 pazienti (85,7%) che avevano ricevuto pembrolizumab per 2 o più dosi. I partecipanti sono stati arruolati tra 28 tipi di tumore alla diagnosi

primaria. I tipi di tumore più comuni in base all'istologia erano linfoma di Hodgkin (13,7%), glioblastoma multiforme (9,3%), neuroblastoma (6,2%), osteosarcoma (6,2%) e melanoma (5,6%). Dei 161 pazienti, 137 sono stati arruolati con tumori solidi, 22 con linfoma di Hodgkin e 2 con altri linfomi. Nei pazienti con tumori solidi e altri linfomi, l'ORR era 5,8%, nessun paziente aveva una risposta completa e 8 pazienti (5,8%) avevano una risposta parziale. Nella popolazione con linfoma di Hodgkin (n=22), nei pazienti di età compresa tra 11 e 17 anni, le caratteristiche basali erano: età mediana di 15 anni; 64% di sesso maschile; 68% di etnia bianca; il 77% aveva una scala di Lansky/Karnofsky pari a 90-100 e il 23% aveva una scala pari a 70-80. L'86% aveva ricevuto due o più precedenti linee di terapia e il 64% era allo Stadio 3 o superiore. In questi pazienti pediatrici affetti da cHL, l'ORR valutato dal BICR in accordo ai criteri dell'IWG del 2007 era 54,5%, 1 paziente (4,5%) aveva una risposta completa e 11 pazienti (50,0%) avevano una risposta parziale, e l'ORR valutato in accordo ai criteri Lugano del 2014 era 63,6%, 4 pazienti (18,2%) avevano una risposta completa e 10 pazienti (45,5%) avevano una risposta parziale. I dati provenienti da studi clinici su pazienti adolescenti con melanoma sono molto limitati e per stabilire l'efficacia è stata utilizzata l'estrapolazione dai dati degli adulti. Tra i 5 partecipanti adolescenti con melanoma avanzato trattati nello studio KEYNOTE-051, nessun paziente ha avuto una risposta completa o parziale e 1 paziente ha avuto una malattia stabile.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con pembrolizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del linfoma di Hodgkin (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di pembrolizumab è stata studiata in pazienti con diversi tipi di tumore i quali avevano ricevuto pembrolizumab per via sottocutanea (395 mg ogni 3 settimane o 790 mg ogni 6 settimane) o pembrolizumab per via endovenosa (400 mg ogni 6 settimane) in monoterapia o in terapia di associazione. Non ci sono differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di pembrolizumab tra le diverse indicazioni e tra le diverse vie di somministrazione.

Le concentrazioni allo stato stazionario di pembrolizumab sono state raggiunte entro 16 settimane. Il rapporto di accumulo a livello sistemico era di 1,6 volte dopo la somministrazione di pembrolizumab per via sottocutanea 790 mg ogni 6 settimane e di 2,5 volte dopo la somministrazione di pembrolizumab per via sottocutanea 395 mg ogni 3 settimane.

L'esposizione di pembrolizumab, stimata attraverso un modello di farmacocinetica, dopo somministrazione per via sottocutanea ogni 6 settimane è risultata non inferiore alla somministrazione per via endovenosa ogni 6 settimane, con un rapporto tra le medie geometriche (*geometric mean ratio*, GMR) di 1,14 (IC 96%: 1,06, 1,22) per l' $AUC_{0-6\text{settimane}}$ al Ciclo 1 e di 1,67 (IC 94%: 1,52, 1,84) per la C_{trough} al Ciclo 3 (cioè, allo stato stazionario).

Dopo somministrazione per via sottocutanea, allo stato stazionario, la media geometrica basata sul modello dell' $AUC_{0-6\text{settimane}}$ di pembrolizumab era di 2 798 mcg•giorno/mL per il dosaggio ogni 6 settimane e la media geometrica basata sul modello dell' $AUC_{0-3\text{settimane}}$ era di 1 343 mcg•giorno/mL per il dosaggio ogni 3 settimane. La C_{trough} di pembrolizumab era di 39,2 mcg/mL per il dosaggio ogni 6 settimane e di 49,0 mcg/mL per il dosaggio ogni 3 settimane.

Assorbimento

Dopo somministrazione di pembrolizumab per via sottocutanea, la biodisponibilità media (CV%) di pembrolizumab è di circa il 60% (14%). Il tempo mediano per raggiungere la concentrazione sierica massima (T_{max}) di pembrolizumab è di circa 4 giorni (range: da 1 a 35 giorni). Allo stato stazionario, la C_{max} media di pembrolizumab è di 99,0 mcg/mL per pembrolizumab 790 mg per via sottocutanea ogni 6 settimane e di 76,5 mcg/mL per pembrolizumab 395 mg per via sottocutanea ogni 3 settimane.

Distribuzione

Coerentemente con una distribuzione extravascolare limitata, il volume di distribuzione di pembrolizumab allo stato stazionario è piccolo (~6,0 L; CV: 20%). Come ci si aspetta da un anticorpo, pembrolizumab non si lega in modo specifico alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Pembrolizumab è catabolizzato attraverso vie non specifiche; il metabolismo non contribuisce alla sua clearance.

Eliminazione

La clearance di pembrolizumab è circa il 23% più bassa (media geometrica, 195 mL/die [CV%: 40%]) dopo il raggiungimento della modifica massimale allo stato stazionario rispetto alla prima dose (252 mL/die [CV%: 37%]); tale riduzione della clearance con il tempo non è considerata clinicamente significativa. Il volume geometrico medio (CV%) dell'emivita terminale è di 22 giorni (32%) allo stato stazionario.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a pembrolizumab per via endovenosa in termini di concentrazione di picco (C_{max}) o area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) aumentava in modo proporzionale alla dose all'interno del range di dosi utilizzate per la valutazione dell'efficacia. Le concentrazioni allo stato stazionario di pembrolizumab sono state raggiunte entro 16 settimane di somministrazioni ripetute con un trattamento ogni 3 settimane e l'accumulo a livello sistemico era 2,1 volte. Le concentrazioni minime (C_{trough}) mediane allo stato stazionario per pembrolizumab per via endovenosa erano di circa 22 mcg/mL ad una dose di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e di 29 mcg/mL ad una dose di 200 mg ogni 3 settimane. L'area mediana sotto la curva concentrazione tempo allo stato stazionario dopo 3 settimane ($AUC_{0-3 \text{ settimane}}$) per pembrolizumab per via endovenosa è stata di 794 mcg•die/mL ad una dose di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane e 1 053 mcg•die/mL ad una dose di 200 mg ogni 3 settimane.

A seguito della somministrazione per via endovenosa di pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti affetti da cHL, la C_{trough} mediana osservata allo stato stazionario è stata fino al 40% più elevata rispetto ad altri tipi di tumore trattati allo stesso dosaggio; tuttavia, il range delle concentrazioni minime è simile. Non ci sono differenze notevoli nella C_{max} mediana tra cHL ed altri tipi di tumore. Sulla base dei dati di sicurezza disponibili in cHL e in altri tipi di tumore per pembrolizumab per via endovenosa, queste differenze non sono clinicamente significative.

Popolazioni speciali

Gli effetti delle diverse covariate sulla farmacocinetica di pembrolizumab sono stati valutati in analisi farmacocinetiche di popolazione. I seguenti fattori non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'assorbimento di pembrolizumab dopo somministrazione sottocutanea di KEYTRUDA soluzione iniettabile: età, genere, peso corporeo (range: da 37 a 144 kg), tipo di tumore, etnia e sede di iniezione (coscia o addome).

Secondo l'analisi farmacocinetica di popolazione di pembrolizumab per via endovenosa, i seguenti fattori non hanno esercitato effetti clinicamente importanti sulla clearance di pembrolizumab: età (range: 15-94 anni), genere, etnia, compromissione renale lieve o moderata, compromissione epatica lieve o moderata e massa tumorale. La relazione tra il peso corporeo e la clearance supporta l'uso della dose fissa.

Compromissione renale

L'effetto della compromissione renale sulla clearance di pembrolizumab è stato valutato tramite analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione renale lieve o moderata rispetto a pazienti con funzionalità renale normale. Non sono state individuate differenze clinicamente importanti nella clearance di pembrolizumab tra i pazienti con compromissione renale lieve o moderata e i pazienti con funzionalità renale normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla clearance di pembrolizumab è stato valutato tramite analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (definita secondo i criteri di disfunzione epatica del US National Cancer Institute) rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale. Non sono state individuate differenze clinicamente importanti nella clearance di pembrolizumab tra i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata e i pazienti con funzionalità epatica normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Formulazione endovenosa

La sicurezza di pembrolizumab è stata valutata in uno studio di tossicità a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi in scimmie cynomolgus cui sono state somministrate per via endovenosa dosi di 6, 40 o 200 mg/kg di peso corporeo una volta alla settimana nello studio di 1 mese e una volta ogni due settimane nello studio di 6 mesi, seguiti da un periodo di 4 mesi senza trattamento. Non sono stati osservati risultati di rilevanza tossicologica e il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) in entrambi gli studi era ≥ 200 mg/kg di peso corporeo, che ha prodotto esposizioni multiple di 19 e 94 volte l'esposizione nell'uomo alle dosi di 10 e 2 mg/kg di peso corporeo, rispettivamente. L'esposizione multipla tra NOAEL e una dose di 200 mg nell'uomo era 74.

Non sono stati condotti studi di riproduzione negli animali con pembrolizumab. Si pensa che la via di PD-1/PD-L1 sia coinvolta nel mantenere la tolleranza nei confronti del feto durante tutta la gravidanza. È stato dimostrato in modelli murini di gravidanza che il blocco della via del segnale PD-L1 compromette la tolleranza nei confronti del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità animale con pembrolizumab. In studi di tossicologia a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi condotti sulle scimmie, non ci sono stati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili; tuttavia, molti animali in questi studi non avevano raggiunto la maturità sessuale.

Formulazione sottocutanea

Non è stato identificato alcun rischio rilevante per l'uomo associato alla somministrazione di beraialuronidasi alfa ricombinante da sola in ratti, conigli e scimmie Cynomolgus dopo ripetute somministrazioni sottocutanee. Ripetute somministrazioni sottocutanee di pembrolizumab (50 mg/kg) con beraialuronidasi alfa ricombinante (574 U/kg) sono state ben tollerate in uno studio di tollerabilità locale condotto su scimmie Cynomolgus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Beraialuronidasi alfa ricombinante
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
L-metionina
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

2 anni.

Siringa preparata

Dopo il trasferimento dal flaconcino alla siringa, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA soluzione iniettabile è stata dimostrata fino a un massimo di 30 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (al riparo dalla luce) e fino a un massimo di 24 ore a temperatura ambiente (nelle normali condizioni di luce ambientale).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente una volta trasferita dal flaconcino alla siringa. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 8 ore a temperatura ambiente o 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Il periodo di 24 ore può includere fino a 8 ore a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25 °C). Eliminare se il tempo di conservazione supera questi limiti. Se refrigerata, la siringa riempita deve essere portata a temperatura ambiente almeno 30 minuti prima della somministrazione. La siringa riempita non deve essere congelata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la preparazione della siringa, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

KEYTRUDA 395 mg soluzione iniettabile

2,4 mL di soluzione in un flaconcino in vetro di tipo I, con un tappo in clorobutile grigio e un sigillo in alluminio con una capsula rimovibile di colore giallo, contenente 395 mg di pembrolizumab.

KEYTRUDA 790 mg soluzione iniettabile

4,8 mL di soluzione in un flaconcino in vetro di tipo I, con un tappo in clorobutile grigio e un sigillo in alluminio con una capsula rimovibile di colore verde chiaro, contenente 790 mg di pembrolizumab.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione e somministrazione

KEYTRUDA soluzione iniettabile deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

KEYTRUDA soluzione iniettabile è pronto all'uso. Non diluire KEYTRUDA soluzione iniettabile. Non agitare il flaconcino.

Preparazione della siringa

- Portare il flaconcino di KEYTRUDA soluzione iniettabile a temperatura ambiente per almeno 30 minuti.
- Il flaconcino non perforato può restare fuori dal frigorifero (a temperature pari o inferiori a 25 °C) fino a 24 ore prima della preparazione per la somministrazione.

- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore. KEYTRUDA soluzione iniettabile è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Eliminare il flaconcino se si osservano particelle visibili.
- KEYTRUDA soluzione iniettabile è compatibile con siringhe in polipropilene e policarbonato e con aghi per iniezione e trasferimento in acciaio inossidabile.
- Prelevare il volume richiesto, 2,4 mL (395 mg) o 4,8 mL (790 mg), utilizzando una siringa sterile e un ago di trasferimento (raccomandato 18-21 G), in base al dosaggio raccomandato. Per evitare l'ostruzione dell'ago, immediatamente prima dell'iniezione sottocutanea, sostituirlo con un ago ipodermico per iniezione di 13 mm da 25-30G.

Conservazione della siringa preparata

- Il prodotto non contiene conservanti e deve essere utilizzato immediatamente dopo averlo prelevato dal flaconcino. Se non utilizzata immediatamente, conservare la siringa contenente KEYTRUDA soluzione iniettabile con l'ago di trasferimento e il cappuccio in posizione (vedere tempo di conservazione della siringa preparata al paragrafo 6.3).
- Se refrigerata, la siringa riempita deve essere portata a temperatura ambiente almeno 30 minuti prima dell'uso.
- La siringa riempita non deve essere congelata.

Somministrazione

- Iniettare KEYTRUDA soluzione iniettabile nel tessuto sottocutaneo della coscia o dell'addome, evitando l'area di 5 cm intorno l'ombelico. Non iniettare nella pelle danneggiata, dolorante, con lividi, con cicatrici, squamosa o con arrossamenti.
 - Iniettare una dose da 2,4 mL di KEYTRUDA soluzione iniettabile (395 mg) per via sottocutanea ogni 3 settimane nell'arco di 1 minuto.
 - Iniettare una dose da 4,8 mL di KEYTRUDA soluzione iniettabile (790 mg) per via sottocutanea ogni 6 settimane nell'arco di 2 minuti.
- Ruotare le sedi di iniezione per le iniezioni successive.
- Durante il trattamento con KEYTRUDA soluzione iniettabile, non somministrare altri medicinali per uso sottocutaneo utilizzando la stessa sede di iniezione utilizzata per KEYTRUDA soluzione iniettabile.
- KEYTRUDA è esclusivamente per uso singolo. Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Waarderweg 39
 2031 BN Haarlem
 Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1024/004
 EU/1/15/1024/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2015

Data del rinnovo più recente: 24 marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP
Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland 21703
Stati Uniti

Boehringer Ingelheim (BIB)
Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
Germania

MSD Biotech B.V.
Vollenhovermeer 2
5347 JV Oss
Paesi Bassi

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)
6701 Kaiser Drive
Fremont, California 94555
Stati Uniti

MSD International GmbH (DUB)
Drynam Road
Swords, Dublino K67 P263
Irlanda

Samsung Biologics Co., Ltd (SBL)
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, Corea del sud 21987

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di KEYTRUDA in ogni Stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accordarsi sul contenuto e sul formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza dei pazienti e/o di coloro che li accudiscono sui segni e sui sintomi rilevanti per un/una precoce riconoscimento/individuazione delle potenziali reazioni avverse immuno-mediate (imARs).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro dove KEYTRUDA è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che li accudiscono e che si prevede possano prescrivere e usare KEYTRUDA abbiano accesso al/venga fornito il materiale educativo per il paziente.

Il materiale educativo per il paziente deve contenere:

- Scheda per il paziente

La scheda per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Descrizione dei principali segni o sintomi delle imARs e dell'importanza di informare immediatamente il medico in caso di comparsa dei sintomi
- Richiamo all'importanza di non cercare di trattare autonomamente alcun sintomo senza avere prima consultato l'operatore sanitario

- Richiamo all'importanza di portare sempre con sé la scheda per il paziente e di mostrarla in occasione di tutte le visite mediche effettuate da operatori sanitari diversi dal medico prescrittore (ad es., gli operatori sanitari del pronto soccorso).

La scheda rammenta al paziente i principali sintomi che devono essere riferiti immediatamente al medico/infermiere. Inoltre richiede al paziente di inserire i recapiti del medico e di mettere gli altri medici a conoscenza del trattamento con KEYTRUDA.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
1. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P204: uno studio clinico di fase III, randomizzato, in aperto, di confronto tra Pembrolizumab e Brentuximab Vedotin in soggetti affetti da Linfoma di Hodgkin Classico Recidivato o Refrattario – Report finale dello studio clinico	4Q 2026
2. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio di RFS/DMFS e OS dello studio KN054: uno Studio Clinico di Fase III di Pembrolizumab (MK-3475) in Soggetti con resezione completa del melanoma in Stadio III ad alto rischio - Report finale dello studio clinico	4Q 2027
3. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di Pembrolizumab come trattamento adiuvante negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma in Stadio IIB o IIC, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare l'analisi <i>ad interim</i> di OS specificata per protocollo dello studio KN716: uno Studio Clinico di Fase III di Pembrolizumab (MK-3475) in Soggetti con resezione completa del melanoma in Stadio II ad alto rischio - Report finale dello studio clinico	4Q 2028
4. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia di Keytruda come trattamento adiuvante negli adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ad alto rischio di recidiva, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dell'analisi finale di OS dello studio KEYNOTE-091. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i dati aggiornati sul trattamento oltre la progressione e in particolare sull'utilizzo e sull'attività degli anti-PD(L)1 nei pazienti precedentemente trattati con pembrolizumab adiuvante – Report finale dello studio clinico	3Q 2026

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO – CONFEZIONE DA 1 FLAONCINO

IMBALLAGGIO ESTERNO – CONFEZIONE DA 2 FLAONCINI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
pembrolizumab
100 mg/4 mL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di pembrolizumab. Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

2 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso dopo diluizione.
Esclusivamente per uso singolo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

La soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C – 8 °C) per un tempo complessivo massimo di 7 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1024/002 (1 flaoncino)
EU/1/15/1024/003 (2 flaoncini)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
pembrolizumab
100 mg/4 mL
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO PER PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO – CONFEZIONE DA 1 FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KEYTRUDA 395 mg soluzione iniettabile
pembrolizumab
395 mg/2,4 mL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 2,4 mL contiene 395 mg di pembrolizumab. Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 165 mg di pembrolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: beraialuronidasi alfa ricombinante, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.
Esclusivamente per uso singolo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1024/004 (1 flaconcino)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KEYTRUDA 395 mg iniettabile
pembrolizumab
395 mg/2,4 mL
Uso sottocutaneo
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO PER PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO – CONFEZIONE DA 1 FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KEYTRUDA 790 mg soluzione iniettabile
pembrolizumab
790 mg/4,8 mL

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 4,8 mL contiene 790 mg di pembrolizumab. Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 165 mg di pembrolizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: beraialuronidasi alfa ricombinante, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.
Esclusivamente per uso singolo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non agitare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1024/005 (1 flaconcino)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

KEYTRUDA 790 mg iniettabile
pembrolizumab
790 mg/4,8 mL
Uso sottocutaneo
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO PER PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione pembrolizumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga la scheda con lei durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA
3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KEYTRUDA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve

KEYTRUDA contiene il principio attivo pembrolizumab, che è un anticorpo monoclonale. KEYTRUDA agisce aiutando il sistema immunitario a combattere il cancro.

KEYTRUDA è usato negli adulti per trattare:

- un tipo di cancro della pelle chiamato melanoma
- un tipo di cancro del polmone chiamato cancro del polmone non a piccole cellule
- un tipo di cancro chiamato mesotelioma maligno della pleura (MPM) che colpisce il rivestimento dei polmoni e della parete toracica
- un tipo di cancro chiamato linfoma di Hodgkin classico
- un tipo di cancro chiamato cancro della vescica (carcinoma uroteliale)
- un tipo di cancro della testa e del collo chiamato carcinoma a cellule squamose della testa e del collo
- un tipo di cancro del rene chiamato carcinoma a cellule renali
- un tipo di cancro caratterizzato da elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, *microsatellite instability-high*) o da deficit di riparazione del *mismatch* (dMMR, *mismatch repair deficient*) del colon o del retto (chiamato carcinoma del colon-retto), dell'utero (chiamato carcinoma dell'endometrio), dello stomaco (chiamato carcinoma gastrico), dell'intestino tenue (chiamato carcinoma dell'intestino tenue) o del dotto biliare o della cistifellea (chiamato carcinoma delle vie biliari)
- un tipo di cancro chiamato carcinoma dell'esofago
- un tipo di cancro della mammella chiamato carcinoma mammario triplo negativo
- un tipo di cancro dell'utero chiamato carcinoma dell'endometrio
- un tipo di cancro chiamato carcinoma della cervice
- un tipo di cancro dello stomaco chiamato adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea
- un tipo di cancro del dotto biliare o della cistifellea chiamato carcinoma delle vie biliari

KEYTRUDA è usato nei bambini e negli adolescenti:

- di età pari o superiore a 3 anni per trattare un tipo di cancro chiamato linfoma di Hodgkin classico
- di età pari o superiore a 12 anni per trattare un tipo di cancro chiamato melanoma.

Le persone prendono KEYTRUDA quando il cancro si è diffuso o non può essere rimosso chirurgicamente.

Le persone prendono KEYTRUDA dopo aver subito un intervento chirurgico per la rimozione del melanoma, del cancro del polmone non a piccole cellule o del carcinoma a cellule renali per aiutare a prevenire la ricomparsa del cancro (terapia adiuvante).

Le persone prendono KEYTRUDA prima di un intervento chirurgico (terapia neoadiuvante) per trattare il cancro del polmone non a piccole cellule, il carcinoma mammario triplo negativo o il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo e poi continuano a prendere KEYTRUDA dopo l'intervento chirurgico (terapia adiuvante) per aiutare a prevenire la ricomparsa del cancro.

KEYTRUDA può essere somministrato in associazione ad altri medicinali antitumorali con o senza radioterapia. È importante leggere anche i fogli illustrativi di questi altri medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su questi medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA

KEYTRUDA non le deve essere somministrato:

- se è allergico a pembrolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 “Contenuto della confezione e altre informazioni”). Si rivolga al medico se non è sicuro.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima del trattamento con KEYTRUDA.

Prima che le venga somministrato KEYTRUDA informi il medico se:

- ha una malattia autoimmune (una condizione nella quale il corpo attacca le proprie cellule)
- ha un'infezione ai polmoni o un'inflammatione dei polmoni (chiamata polmonite)
- le è stato precedentemente somministrato ipilimumab, un altro medicinale per il trattamento del melanoma, e ha avuto gravi effetti indesiderati causati da quel medicinale
- ha avuto una reazione allergica ad altre terapie con anticorpi monoclonali
- ha o ha avuto un'infezione virale cronica del fegato, compresa l'epatite B (HBV) o l'epatite C (HCV)
- ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
- ha un danno al fegato
- ha un danno al rene
- è stato sottoposto ad un trapianto di organo solido o ad un trapianto di midollo osseo (cellule staminali) che ha utilizzato cellule staminali da donatore (allogeniche)

KEYTRUDA agisce sul sistema immunitario. Può causare infiammazione in alcune parti del corpo. Il rischio di questi effetti indesiderati può essere maggiore se soffre già di una malattia autoimmune (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule). Inoltre, è possibile che si verifichino frequenti riacutizzazioni della malattia autoimmune, che nella maggior parte dei casi sono lievi.

La somministrazione di KEYTRUDA può causare alcuni gravi effetti indesiderati. Questi effetti indesiderati possono a volte diventare potenzialmente pericolosi per la vita e possono portare alla morte. Questi effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o anche dopo la fine del trattamento. È possibile che si verifichi più di un effetto indesiderato allo stesso tempo.

Nel caso abbia una delle seguenti condizioni, chiami o vada subito dal medico. Il medico può dare altri medicinali al fine di prevenire complicazioni più gravi e ridurre i sintomi. Il medico può sospendere la dose successiva di KEYTRUDA o interrompere il trattamento con KEYTRUDA.

- infiammazione dei polmoni, che può comprendere respiro corto, dolore al torace o tosse
- infiammazione dell'intestino, che può comprendere diarrea o evacuazione di feci più frequentemente rispetto al solito, feci scure, nerastre, appiccicose o feci contenenti sangue o muco, forte dolore o dolenzia dell'addome, nausea, vomito
- infiammazione del fegato, che può comprendere nausea o vomito, perdita di appetito, dolore alla parte destra dell'addome, colorazione giallastra della pelle o della parte bianca dell'occhio, urine scure, o più facile insorgenza rispetto alla norma di sanguinamento o formazione di lividi
- infiammazione dei reni, che può comprendere cambiamenti della quantità o del colore delle urine
- infiammazione delle ghiandole ormonali (soprattutto tiroide, ipofisi e ghiandole surrenali), che può comprendere accelerazione del battito cardiaco, perdita di peso, aumento della sudorazione, aumento di peso, perdita di capelli, sensazione di freddo, stitichezza, voce più profonda, dolori muscolari, capogiro o svenimenti, mal di testa che non passano o un mal di testa insolito
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica (acido nel sangue prodotto dal diabete), i sintomi possono comprendere più appetito o più sete rispetto al solito, necessità di urinare più spesso o perdita di peso, sensazione di stanchezza o sensazione di malessere, dolore allo stomaco, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza insolita, un odore dolce dell'alito, un sapore dolce o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore
- infiammazione degli occhi, che può comprendere alterazioni della vista
- infiammazione nei muscoli, che può comprendere dolore o debolezza muscolare
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può comprendere respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite)
- infiammazione del pancreas, che può comprendere dolore addominale, nausea e vomito
- infiammazione della cute, che può comprendere eruzione cutanea, prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite)
- dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza delle braccia o delle gambe; problemi alla vescica o all'intestino che comprendono necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stitichezza (mielite)
- infiammazione e cicatrizzazione dei dotti biliari, che possono comprendere dolore alla parte superiore destra dell'addome, gonfiore del fegato o della milza, stanchezza, prurito o colorazione giallastra della pelle o della parte bianca dell'occhio (colangite sclerosante)
- infiammazione dello stomaco (gastrite)
- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può comprendere crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza (ipoparatiroidismo)
- infiammazione del rivestimento del cuore, che può comprendere dolore al torace, respiro corto o sensazione di stanchezza (pericardite)
- reazioni da infusione, che possono comprendere respiro corto, prurito o eruzione cutanea, capogiro o febbre

Complicazioni, inclusa malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD), in persone con trapianto di midollo osseo (cellule staminali) che hanno utilizzato cellule staminali da donatore

(allogeneiche). Queste complicazioni possono essere gravi e possono portare alla morte. Possono verificarsi se si è sottoposto a questo tipo di trapianto in passato o se vi si sottoporrà in futuro. Il medico la monitorerà per la comparsa di segni e sintomi, che potrebbero comprendere eruzione cutanea, infiammazione del fegato, dolore addominale o diarrea.

Bambini e adolescenti

KEYTRUDA non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 18 anni, ad eccezione dei bambini:

- di età pari o superiore a 3 anni affetti da linfoma di Hodgkin classico
- di età pari o superiore a 12 anni affetti da melanoma.

Altri medicinali e KEYTRUDA

Informi il medico

- Se sta assumendo altri medicinali che indeboliscono il sistema immunitario.
 - Esempi di questi medicinali possono comprendere i corticosteroidi, come il prednisone.
 - Questi medicinali possono interferire con l'effetto di KEYTRUDA.
 - Tuttavia, una volta che è in trattamento con KEYTRUDA, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che può avere con KEYTRUDA.
 - I corticosteroidi possono anche essere prescritti prima di ricevere KEYTRUDA in associazione a chemioterapia, per prevenire e/o trattare nausea, vomito e altri effetti indesiderati causati dalla chemioterapia.
- Se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

- KEYTRUDA non deve essere usato se è in corso una gravidanza, a meno che il medico non le raccomandi in modo specifico di farlo.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico.
- KEYTRUDA può danneggiare il bambino che porta in grembo o causarne la morte.
- Se lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo adeguato di contraccezione durante il trattamento con KEYTRUDA e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Allattamento

- Se sta allattando, informi il medico.
- Non allatti durante il trattamento con KEYTRUDA.
- Non è noto se KEYTRUDA passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

KEYTRUDA altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. I possibili effetti indesiderati di KEYTRUDA sono una sensazione di capogiro, stanchezza o debolezza. Non si metta alla guida di veicoli o non utilizzi macchinari dopo che le è stato somministrato KEYTRUDA a meno che non sia sicuro di sentirsi bene.

KEYTRUDA contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni mL di concentrato. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA

KEYTRUDA le sarà somministrato in ospedale o in una clinica sotto l'assistenza di un medico esperto nel trattamento del cancro.

- La dose raccomandata di KEYTRUDA negli adulti è di
 - 200 mg ogni 3 settimane o
 - 400 mg ogni 6 settimane.
- La dose raccomandata di KEYTRUDA nei bambini e negli adolescenti di età pari o superiore a 3 anni affetti da linfoma di Hodgking classico e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni affetti da melanoma è di 2 mg/kg di peso corporeo (fino ad un massimo di 200 mg) ogni 3 settimane.
- Il medico le somministrerà KEYTRUDA tramite una infusione nella vena (via endovenosa) che durerà all'incirca 30 minuti.
- Il medico può modificare la modalità di somministrazione del trattamento, passando da KEYTRUDA somministrato tramite infusione nella vena a KEYTRUDA somministrato tramite iniezione sotto la pelle.
- Sarà il medico a decidere il numero di trattamenti di cui ha bisogno.

Se salta un appuntamento per la somministrazione di KEYTRUDA

- Chiami immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.
- È molto importante non saltare la somministrazione.

Se interrompe il trattamento con KEYTRUDA

Se interrompe il trattamento l'effetto del medicinale può cessare. Non interrompa il trattamento con KEYTRUDA se prima non ne ha discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento, si rivolga al medico.

Scheda per il paziente

Troverà anche questa informazione nella scheda per il paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che conservi questa scheda e la mostri al partner o a coloro che la accudiscono.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento con KEYTRUDA possono insorgere alcuni effetti indesiderati gravi. Vedere paragrafo 2.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati con KEYTRUDA da solo:**Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)**

- diminuzione del numero di globuli rossi
- ridotta attività della ghiandola tiroidea
- sensazione di diminuzione dell'appetito
- mal di testa
- respiro corto; tosse
- diarrea; dolore allo stomaco; nausea; vomito; stitichezza
- prurito; eruzione cutanea
- dolore muscolare e alle ossa; dolore alle articolazioni
- sensazione di stanchezza; insolita stanchezza o debolezza; gonfiore; febbre

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione polmonare
- diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento); diminuzione del numero di globuli bianchi (neutrofili, linfociti)
- reazioni correlate all'infusione del medicinale
- ghiandola tiroidea iperattiva; vampate di calore
- diminuzione di sodio, potassio o calcio nel sangue
- disturbi del sonno
- capogiro; infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe; mancanza di energia; cambiamento nel senso del gusto
- secchezza dell'occhio
- ritmo cardiaco anormale
- pressione del sangue alta
- infiammazione dei polmoni
- infiammazione dell'intestino; bocca secca
- infiammazione del fegato
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; infiammazione della cute; chiazze di cute che hanno perso il colore; cute secca, pruriginosa; perdita di capelli; problema cutaneo simile all'acne
- dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nelle braccia o nelle gambe; dolore alle articolazioni con gonfiore

- malattia simil-influenzale; brividi
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue; aumento di calcio nel sangue; test di funzionalità renale alterati

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- un numero ridotto di globuli bianchi (leucociti); risposta infiammatoria contro le piastrine; un numero aumentato di globuli bianchi (eosinofili)
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; infiammazione della ghiandola pituitaria (ipofisi) situata alla base del cervello; infiammazione della tiroide
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica
- una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente; crisi epilettiche
- infiammazione degli occhi; dolore agli occhi, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; visione di macchie
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite); infiammazione del rivestimento del cuore, che può manifestarsi con dolore al torace, respiro corto o sensazione di stanchezza (pericardite); accumulo di liquido intorno al cuore
- infiammazione del pancreas; infiammazione dello stomaco; una piaga che si sviluppa sul rivestimento interno dello stomaco o nella parte superiore dell'intestino tenue
- crescita di cute ispessita, a volte squamosa; piccoli gonfiori, protuberanze o piaghe della cute; cambiamento del colore dei capelli
- infiammazione della guaina che riveste i tendini
- infiammazione dei reni
- aumento del livello di amilasi, un enzima che scompone gli amidi

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- risposta infiammatoria contro i globuli rossi; una condizione chiamata linfoistiocitosi emofagocitica, in cui il sistema immunitario produce troppe cellule chiamate istiociti e linfociti che combattono l'infezione e che possono causare vari sintomi; sensazione di debolezza, senso di vuoto alla testa, respiro corto o cute pallida (segni di livello basso di globuli rossi, probabilmente a causa di un tipo di anemia chiamata aplasia specifica della serie rossa)
- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può manifestarsi con crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza
- un'infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi nelle estremità (sindrome di Guillain-Barré); infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite); dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza delle braccia o delle gambe; problemi alla vescica o all'intestino che comprendono necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stitichezza (mielite); gonfiore del nervo ottico che può causare perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, dolore durante il movimento degli occhi e/o perdita della visione dei colori (neurite ottica); infiammazione della membrana intorno al midollo spinale e al cervello, che può presentarsi sotto forma di rigidità del collo, mal di testa, febbre, sensibilità degli occhi alla luce, nausea o vomito (meningite)
- infiammazione dei vasi sanguigni
- mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica); un foro nell'intestino tenue; malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell'addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)
- infiammazione dei dotti biliari
- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica); formazione sotto la cute di aree gonfie rosse, dolenti alla pressione
- condizione in cui il sistema immunitario aggredisce le ghiandole che producono secrezioni esterne utili per l'organismo, quali lacrime e saliva (sindrome di Sjögren)

- infiammazione della vescica, che può manifestarsi con minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nella parte bassa dell'addome

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati negli studi clinici con KEYTRUDA in associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioterapia con radioterapia:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- diminuzione del numero di globuli rossi; numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili); diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento)
- ridotta attività della ghiandola tiroidea
- diminuzione di potassio nel sangue; sensazione di diminuzione dell'appetito
- disturbi del sonno
- infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe; mal di testa
- respiro corto; tosse
- diarrea; nausea; vomito; dolore allo stomaco; stitichezza
- eruzione cutanea; perdita di capelli; prurito
- dolore muscolare e alle ossa; dolore alle articolazioni
- sensazione di stanchezza; insolita stanchezza o debolezza; febbre; gonfiore
- aumento del livello dell'enzima del fegato alanina aminotransferasi nel sangue; aumento del livello dell'enzima del fegato aspartato aminotransferasi nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione polmonare
- numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili) con febbre; numero ridotto di globuli bianchi (leucociti, linfociti)
- reazione correlata all'infusione del medicinale
- diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; ghiandola tiroidea iperattiva; infiammazione della tiroide
- diminuzione di sodio o calcio nel sangue
- capogiro; cambiamento nel senso del gusto
- secchezza dell'occhio
- ritmo cardiaco anormale
- pressione del sangue alta
- infiammazione dei polmoni
- infiammazione dell'intestino; infiammazione dello stomaco; bocca secca
- infiammazione del fegato
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; infiammazione della cute; problema cutaneo simile all'acne; cute secca, pruriginosa
- dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nelle braccia o nelle gambe; dolore alle articolazioni con gonfiore
- danno renale improvviso
- malattia simil-influenzale; brividi
- aumento della bilirubina nel sangue; aumento del livello dell'enzima del fegato fosfatasi alcalina nel sangue; test di funzionalità renale alterati; aumento di calcio nel sangue

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- risposta infiammatoria contro i globuli rossi; un numero aumentato di globuli bianchi (eosinofili)
- infiammazione della ghiandola pituitaria (ipofisi) situata alla base del cervello
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica
- infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite); crisi epilettiche; mancanza di energia
- infiammazione degli occhi; dolore agli occhi, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; visione di macchie

- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite); infiammazione del rivestimento del cuore, che può manifestarsi con dolore al torace, respiro corto o sensazione di stanchezza (pericardite); accumulo di liquido intorno al cuore
- infiammazione dei vasi sanguigni
- infiammazione del pancreas; una piaga che si sviluppa sul rivestimento interno dello stomaco o della parte superiore dell'intestino tenue
- crescita di cute ispessita, a volte squamosa; chiazze di cute che hanno perso il colore; piccoli gonfiori, protuberanze o piaghe della cute
- infiammazione della guaina che riveste i tendini
- infiammazione dei reni; infiammazione della vescica, che può manifestarsi con minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nella parte bassa dell'addome
- aumento del livello di amilasi, un enzima che scompone gli amidi

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- risposta infiammatoria contro le piastrine
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può manifestarsi con crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza
- una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente; un'infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi nelle estremità (sindrome di Guillain-Barré); dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza delle braccia o delle gambe; problemi alla vescica o all'intestino che comprendono necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stitichezza (mielite); gonfiore del nervo ottico che può causare perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, dolore durante il movimento degli occhi e/o perdita della visione dei colori (neurite ottica); infiammazione della membrana intorno al midollo spinale e al cervello, che può presentarsi sotto forma di rigidità del collo, mal di testa, febbre, sensibilità degli occhi alla luce, nausea o vomito (meningite)
- mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatico); un foro nell'intestino tenue; malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell'addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)
- infiammazione dei dotti biliari
- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (sindrome di Stevens-Johnson); formazione sotto la cute di aree gonfie rosse, dolenti alla pressione; cambiamento del colore dei capelli
- condizione in cui il sistema immunitario aggredisce le ghiandole che producono secrezioni esterne utili per l'organismo, quali lacrime e saliva (sindrome di Sjögren)

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati negli studi clinici con KEYTRUDA in associazione ad axitinib o lenvatinib:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- infezioni delle vie urinarie (aumento della frequenza della minzione e dolore durante il passaggio dell'urina)
- diminuzione del numero di globuli rossi
- attività della ghiandola tiroidea ridotta
- sensazione di diminuzione dell'appetito
- mal di testa; cambiamento nel senso del gusto
- pressione del sangue alta
- respiro corto; tosse
- diarrea; dolore allo stomaco; nausea; vomito; stitichezza
- eruzione cutanea; prurito
- dolore alle articolazioni; dolore muscolare e alle ossa; dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nelle braccia o nelle gambe
- sensazione di stanchezza; insolita stanchezza o debolezza; gonfiore; febbre

- aumento dei livelli di lipasi, un enzima che scompone i grassi; aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue; test di funzionalità renale alterati

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione polmonare
- numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili, linfociti, leucociti); diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento)
- reazione correlata all'infusione del medicinale
- diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; ghiandola tiroidea iperattiva; infiammazione della tiroide
- diminuzione di sodio, potassio o calcio nel sangue
- disturbi del sonno
- capogiro; infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe; mancanza di energia
- secchezza dell'occhio
- ritmo cardiaco anormale
- infiammazione dei polmoni
- infiammazione dell'intestino; infiammazione del pancreas; infiammazione dello stomaco; bocca secca
- infiammazione del fegato
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; infiammazione della cute; cute secca; problema cutaneo simile all'acne; perdita di capelli
- dolore alle articolazioni con gonfiore
- infiammazione dei reni
- malattia simil-influenzale; brividi
- aumento dei livelli di amilasi, un enzima che scompone gli amidi; aumento dei livelli di bilirubina nel sangue; aumento dei livelli dell'enzima del fegato noto come fosfatasi alcalina nel sangue; aumento di calcio nel sangue

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- un numero aumentato di globuli bianchi (eosinofili)
- infiammazione della ghiandola pituitaria (ipofisi) situata alla base del cervello
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica
- una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente; infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite)
- infiammazione degli occhi; dolore agli occhi, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; visione di macchie
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite); accumulo di liquido intorno al cuore
- infiammazione dei vasi sanguigni
- una piaga che si sviluppa sul rivestimento interno dello stomaco o della parte superiore dell'intestino tenue
- cute secca, pruriginosa; crescita di cute ispessita, a volte squamosa; chiazze di cute che hanno perso il colore; piccoli gonfiori, protuberanze o piaghe della cute; cambiamento del colore dei capelli
- infiammazione della guaina che riveste i tendini

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può manifestarsi con crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza
- gonfiore del nervo ottico che può causare perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, dolore durante il movimento degli occhi e/o perdita della visione dei colori (neurite ottica)
- un foro nell'intestino tenue

- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (necrolisi epidermica tossica o sindrome di Stevens-Johnson)
- condizione in cui il sistema immunitario aggredisce le ghiandole che producono secrezioni esterne utili per l'organismo, quali lacrime e saliva (sindrome di Sjögren)
- infiammazione della vescica, che può manifestarsi con minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nella parte bassa dell'addome

Altri effetti indesiderati segnalati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatic); malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell'addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)

L'eruzione cutanea è più comune quando KEYTRUDA viene somministrato in associazione a enfortumab vedotin rispetto a quando KEYTRUDA viene somministrato da solo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare KEYTRUDA

Flaconcino non aperto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo preparazione dell'infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a un massimo di 42 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o tra 23 °C e 27 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso.

Non conservare eventuali porzioni inutilizzate della soluzione di infusione per riutilizzarle. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene KEYTRUDA

Il principio attivo è pembrolizumab.

Un flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di pembrolizumab.
Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.

Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio e polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di KEYTRUDA e contenuto della confezione

KEYTRUDA è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, pH 5,2 – 5,8.

È disponibile in scatole contenenti uno o due flaconcini in vetro.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione e somministrazione dell'infusione

- Non agitare il flaconcino.
- Portare il flaconcino a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25 °C).
- Prima della diluizione, il flaconcino del liquido può restare fuori dal frigorifero (a temperature pari o inferiori a 25 °C) fino a 24 ore.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Il concentrato è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Eliminare il flaconcino se si osservano particelle visibili.
- Prelevare il volume richiesto di concentrato fino a un massimo di 4 mL (100 mg) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) o glucosio 50 mg/mL (5%) per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 1 e 10 mg/mL. Ogni flaconcino contiene un eccesso di prodotto di 0,25 mL (contenuto totale per flaconcino di 4,25 mL) per garantire il recupero di 4 mL di concentrato. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.
- La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a un massimo di 42 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o tra 23 °C e 27 °C. Da un punto di vista microbiologico, il medicinale, una volta diluito, deve essere utilizzato immediatamente. La soluzione diluita non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 7 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso. Nella soluzione diluita possono essere osservate particelle proteiche da traslucide a bianche. Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 30 minuti utilizzando un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 µm.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione.
- KEYTRUDA è esclusivamente per uso singolo. Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

KEYTRUDA 395 mg soluzione iniettabile **KEYTRUDA 790 mg soluzione iniettabile** pembrolizumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga la scheda con lei durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA
3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA soluzione iniettabile
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KEYTRUDA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve

KEYTRUDA contiene il principio attivo pembrolizumab, che è un anticorpo monoclonale. KEYTRUDA agisce aiutando il sistema immunitario a combattere il cancro.

KEYTRUDA è usato negli adulti per trattare:

- un tipo di cancro della pelle chiamato melanoma
- un tipo di cancro del polmone chiamato cancro del polmone non a piccole cellule
- un tipo di cancro chiamato mesotelioma maligno della pleura (MPM) che colpisce il rivestimento dei polmoni e della parete toracica
- un tipo di cancro chiamato linfoma di Hodgkin classico
- un tipo di cancro chiamato cancro della vescica (carcinoma uroteliale)
- un tipo di cancro della testa e del collo chiamato carcinoma a cellule squamose della testa e del collo
- un tipo di cancro del rene chiamato carcinoma a cellule renali
- un tipo di cancro caratterizzato da elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H, *microsatellite instability-high*) o da deficit di riparazione del *mismatch* (dMMR, *mismatch repair deficient*) del colon o del retto (chiamato carcinoma del colon-retto), dell'utero (chiamato carcinoma dell'endometrio), dello stomaco (chiamato carcinoma gastrico), dell'intestino tenue (chiamato carcinoma dell'intestino tenue) o del dotto biliare o della cistifellea (chiamato carcinoma delle vie biliari)
- un tipo di cancro chiamato carcinoma dell'esofago
- un tipo di cancro della mammella chiamato carcinoma mammario triplo negativo
- un tipo di cancro dell'utero chiamato carcinoma dell'endometrio
- un tipo di cancro chiamato carcinoma della cervice
- un tipo di cancro dello stomaco chiamato adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea
- un tipo di cancro del dotto biliare o della cistifellea chiamato carcinoma delle vie biliari

Le persone prendono KEYTRUDA quando il cancro si è diffuso o non può essere rimosso chirurgicamente.

Le persone prendono KEYTRUDA dopo aver subito un intervento chirurgico per la rimozione del melanoma, del cancro del polmone non a piccole cellule o del carcinoma a cellule renali per aiutare a prevenire la ricomparsa del cancro (terapia adiuvante).

Le persone prendono KEYTRUDA prima di un intervento chirurgico (terapia neoadiuvante) per trattare il cancro del polmone non a piccole cellule, il carcinoma mammario triplo negativo o il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo e poi continuano a prendere KEYTRUDA dopo l'intervento chirurgico (terapia adiuvante) per aiutare a prevenire la ricomparsa del cancro.

KEYTRUDA può essere somministrato in associazione ad altri medicinali antitumorali con o senza radioterapia. È importante leggere anche i fogli illustrativi di questi altri medicinali. Se ha qualsiasi dubbio su questi medicinali, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA

KEYTRUDA non le deve essere somministrato:

- se è allergico a pembrolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 “Contenuto della confezione e altre informazioni”). Si rivolga al medico se non è sicuro.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima del trattamento con KEYTRUDA.

Prima che le venga somministrato KEYTRUDA informi il medico se:

- ha una malattia autoimmune (una condizione nella quale il corpo attacca le proprie cellule)
- ha un'infezione ai polmoni o un'inflammatione dei polmoni (chiamata polmonite)
- le è stato precedentemente somministrato ipilimumab, un altro medicinale per il trattamento del melanoma, e ha avuto gravi effetti indesiderati causati da quel medicinale
- ha avuto una reazione allergica ad altre terapie con anticorpi monoclonali
- ha o ha avuto un'infezione virale cronica del fegato, compresa l'epatite B (HBV) o l'epatite C (HCV)
- ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
- ha un danno al fegato
- ha un danno al rene
- è stato sottoposto ad un trapianto di organo solido o ad un trapianto di midollo osseo (cellule staminali) che ha utilizzato cellule staminali da donatore (allogeniche)

KEYTRUDA agisce sul sistema immunitario. Può causare infiammazione in alcune parti del corpo. Il rischio di questi effetti indesiderati può essere maggiore se soffre già di una malattia autoimmune (una condizione in cui l'organismo attacca le proprie cellule). Inoltre, è possibile che si verifichino frequenti riacutizzazioni della malattia autoimmune, che nella maggior parte dei casi sono lievi.

La somministrazione di KEYTRUDA può causare alcuni gravi effetti indesiderati. Questi effetti indesiderati possono a volte diventare potenzialmente pericolosi per la vita e possono portare alla morte. Questi effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento o anche dopo la fine del trattamento. È possibile che si verifichi più di un effetto indesiderato allo stesso tempo.

Nel caso abbia una delle seguenti condizioni, chiami o vada subito dal medico. Il medico può dare altri medicinali al fine di prevenire complicazioni più gravi e ridurre i sintomi. Il medico può sospendere la dose successiva di KEYTRUDA o interrompere il trattamento con KEYTRUDA.

- infiammazione dei polmoni, che può comprendere respiro corto, dolore al torace o tosse
- infiammazione dell'intestino, che può comprendere diarrea o evacuazione di feci più frequentemente rispetto al solito, feci scure, nerastre, appiccicose o feci contenenti sangue o muco, forte dolore o dolenzia dell'addome, nausea, vomito

- infiammazione del fegato, che può comprendere nausea o vomito, perdita di appetito, dolore alla parte destra dell'addome, colorazione giallastra della pelle o della parte bianca dell'occhio, urine scure, o più facile insorgenza rispetto alla norma di sanguinamento o formazione di lividi
- infiammazione dei reni, che può comprendere cambiamenti della quantità o del colore delle urine
- infiammazione delle ghiandole ormonali (soprattutto tiroide, ipofisi e ghiandole surrenali), che può comprendere accelerazione del battito cardiaco, perdita di peso, aumento della sudorazione, aumento di peso, perdita di capelli, sensazione di freddo, stitichezza, voce più profonda, dolori muscolari, capogiro o svenimenti, mal di testa che non passano o un mal di testa insolito
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica (acido nel sangue prodotto dal diabete), i sintomi possono comprendere più appetito o più sete rispetto al solito, necessità di urinare più spesso o perdita di peso, sensazione di stanchezza o sensazione di malessere, dolore allo stomaco, respiro veloce e profondo, confusione, sonnolenza insolita, un odore dolce dell'alito, un sapore dolce o metallico in bocca o un odore diverso dell'urina o del sudore
- infiammazione degli occhi, che può comprendere alterazioni della vista
- infiammazione nei muscoli, che può comprendere dolore o debolezza muscolare
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può comprendere respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite)
- infiammazione del pancreas, che può comprendere dolore addominale, nausea e vomito
- infiammazione della cute, che può comprendere eruzione cutanea, prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite)
- dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza delle braccia o delle gambe; problemi alla vescica o all'intestino che comprendono necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stitichezza (mielite)
- infiammazione e cicatrizzazione dei dotti biliari, che possono comprendere dolore alla parte superiore destra dell'addome, gonfiore del fegato o della milza, stanchezza, prurito o colorazione giallastra della pelle o della parte bianca dell'occhio (colangite sclerosante)
- infiammazione dello stomaco (gastrite)
- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può comprendere crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza (ipoparatiroidismo)
- infiammazione del rivestimento del cuore, che può comprendere dolore al torace, respiro corto o sensazione di stanchezza (pericardite)
- reazioni da infusione, che possono comprendere respiro corto, prurito o eruzione cutanea, capogiro o febbre

Complicazioni, inclusa malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD), in persone con trapianto di midollo osseo (cellule staminali) che hanno utilizzato cellule staminali da donatore (allogene). Queste complicazioni possono essere gravi e possono portare alla morte. Possono verificarsi se si è sottoposto a questo tipo di trapianto in passato o se vi si sottoporrà in futuro. Il medico la monitorerà per la comparsa di segni e sintomi, che potrebbero comprendere eruzione cutanea, infiammazione del fegato, dolore addominale o diarrea.

Bambini e adolescenti

KEYTRUDA soluzione iniettabile non deve essere somministrato a bambini di età inferiore a 18 anni. Altre forme di questo medicinale possono essere più adatte per i bambini; chiedi al medico o al farmacista.

Altri medicinali e KEYTRUDA

Informi il medico

- Se sta assumendo altri medicinali che indeboliscono il sistema immunitario.

- Esempi di questi medicinali possono comprendere i corticosteroidi, come il prednisone.
- Questi medicinali possono interferire con l'effetto di KEYTRUDA.
- Tuttavia, una volta che è in trattamento con KEYTRUDA, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che può avere con KEYTRUDA.
- I corticosteroidi possono anche essere prescritti prima di ricevere KEYTRUDA in associazione a chemioterapia, per prevenire e/o trattare nausea, vomito e altri effetti indesiderati causati dalla chemioterapia.
- Se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza

- KEYTRUDA non deve essere usato se è in corso una gravidanza, a meno che il medico non le raccomandi in modo specifico di farlo.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico.
- KEYTRUDA può danneggiare il bambino che porta in grembo o causarne la morte.
- Se lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo adeguato di contraccezione durante il trattamento con KEYTRUDA e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Allattamento

- Se sta allattando, informi il medico.
- Non allatti durante il trattamento con KEYTRUDA.
- Non è noto se KEYTRUDA passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

KEYTRUDA altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. I possibili effetti indesiderati di KEYTRUDA sono una sensazione di capogiro, stanchezza o debolezza. Non si metta alla guida di veicoli o non utilizzi macchinari dopo che le è stato somministrato KEYTRUDA a meno che non sia sicuro di sentirsi bene.

KEYTRUDA soluzione iniettabile contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,2 mg di polisorbato 80 per ogni mL di soluzione. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

KEYTRUDA soluzione iniettabile contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA soluzione iniettabile

KEYTRUDA le sarà somministrato sotto l'assistenza di un medico esperto nel trattamento del cancro.

- La dose raccomandata di KEYTRUDA negli adulti è di
 - 395 mg ogni 3 settimane o
 - 790 mg ogni 6 settimane.
- Il medico le somministrerà KEYTRUDA tramite un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea) nell'area dello stomaco (addome) o della coscia. Questo richiede circa 1-2 minuti.
- Il medico o l'infermiere effettuerà l'iniezione dove la pelle non è danneggiata, dolorante, non ha lividi, non ha cicatrici, non è squamosa o arrossata e selezionerà una nuova sede per ogni iniezione.
- Il medico può cambiare la modalità di somministrazione del trattamento, passando da KEYTRUDA somministrato tramite iniezione sotto la pelle a KEYTRUDA somministrato tramite infusione nella vena.
- Sarà il medico a decidere il numero di trattamenti di cui ha bisogno.

Se salta un appuntamento per la somministrazione di KEYTRUDA

- Chiami immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.

- È molto importante non saltare la somministrazione.

Se interrompe il trattamento con KEYTRUDA

Se interrompe il trattamento l'effetto del medicinale può cessare. Non interrompa il trattamento con KEYTRUDA se prima non ne ha discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento, si rivolga al medico.

Scheda per il paziente

Troverà anche questa informazione nella scheda per il paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che conservi questa scheda e la mostri al partner o a coloro che la accudiscono.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento con KEYTRUDA possono insorgere alcuni effetti indesiderati gravi. Vedere paragrafo 2.

Sono state segnalate reazioni locali in sede di iniezione quando KEYTRUDA viene somministrato come iniezione sotto la pelle. La frequenza delle reazioni locali in sede di iniezione è comune (può interessare fino a 1 persona su 10).

Gli effetti indesiderati osservati con KEYTRUDA somministrato tramite infusione nella vena possono verificarsi anche con KEYTRUDA somministrato tramite iniezione sotto la pelle.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati con KEYTRUDA somministrato tramite infusione nella vena da solo:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- diminuzione del numero di globuli rossi
- ridotta attività della ghiandola tiroidea
- sensazione di diminuzione dell'appetito
- mal di testa
- respiro corto; tosse
- diarrea; dolore allo stomaco; nausea; vomito; stitichezza
- prurito; eruzione cutanea
- dolore muscolare e alle ossa; dolore alle articolazioni
- sensazione di stanchezza; insolita stanchezza o debolezza; gonfiore; febbre

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione polmonare
- diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento); diminuzione del numero di globuli bianchi (neutrofili, linfociti)
- reazioni correlate alla somministrazione del medicinale
- ghiandola tiroidea iperattiva; vampate di calore
- diminuzione di sodio, potassio o calcio nel sangue
- disturbi del sonno
- capogiro; infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe; mancanza di energia; cambiamento nel senso del gusto
- secchezza dell'occhio
- ritmo cardiaco anormale
- pressione del sangue alta
- infiammazione dei polmoni

- infiammazione dell'intestino; bocca secca
- infiammazione del fegato
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; infiammazione della cute; chiazze di cute che hanno perso il colore; cute secca, pruriginosa; perdita di capelli; problema cutaneo simile all'acne
- dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nelle braccia o nelle gambe; dolore alle articolazioni con gonfiore
- malattia simil-influenzale; brividi
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue; aumento di calcio nel sangue; test di funzionalità renale alterati

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- un numero ridotto di globuli bianchi (leucociti); risposta infiammatoria contro le piastrine; un numero aumentato di globuli bianchi (eosinofili)
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; infiammazione della ghiandola pituitaria (ipofisi) situata alla base del cervello; infiammazione della tiroide
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica
- una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente; crisi epilettiche
- infiammazione degli occhi; dolore agli occhi, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; visione di macchie
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite); infiammazione del rivestimento del cuore, che può manifestarsi con dolore al torace, respiro corto o sensazione di stanchezza (pericardite); accumulo di liquido intorno al cuore
- infiammazione del pancreas; infiammazione dello stomaco; una piaga che si sviluppa sul rivestimento interno dello stomaco o nella parte superiore dell'intestino tenue
- crescita di cute ispessita, a volte squamosa; piccoli gonfiori, protuberanze o piaghe della cute; cambiamento del colore dei capelli
- infiammazione della guaina che riveste i tendini
- infiammazione dei reni
- aumento del livello di amilasi, un enzima che scompone gli amidi

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- risposta infiammatoria contro i globuli rossi; una condizione chiamata linfoistiocitosi emofagocitica, in cui il sistema immunitario produce troppe cellule chiamate istiociti e linfociti che combattono l'infezione e che possono causare vari sintomi; sensazione di debolezza, senso di vuoto alla testa, respiro corto o cute pallida (segni di livello basso di globuli rossi, probabilmente a causa di un tipo di anemia chiamata aplasia specifica della serie rossa)
- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può manifestarsi con crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza
- un'infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi nelle estremità (sindrome di Guillain-Barré); infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite); dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza delle braccia o delle gambe; problemi alla vescica o all'intestino che comprendono necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stitichezza (mielite); gonfiore del nervo ottico che può causare perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, dolore durante il movimento degli occhi e/o perdita della visione dei colori (neurite ottica); infiammazione della membrana intorno al midollo spinale e al cervello, che può presentarsi sotto forma di rigidità del collo, mal di testa, febbre, sensibilità degli occhi alla luce, nausea o vomito (meningite)
- infiammazione dei vasi sanguigni
- mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica); un foro nell'intestino tenue; malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell'addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)
- infiammazione dei dotti biliari

- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica); formazione sotto la cute di aree gonfie rosse, dolenti alla pressione
- condizione in cui il sistema immunitario aggredisce le ghiandole che producono secrezioni esterne utili per l'organismo, quali lacrime e saliva (sindrome di Sjögren)
- infiammazione della vescica, che può manifestarsi con minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nella parte bassa dell'addome

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati negli studi clinici con KEYTRUDA somministrato tramite infusione nella vena in associazione a chemioterapia, a radioterapia o a chemioterapia con radioterapia:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- diminuzione del numero di globuli rossi; numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili); diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento)
- ridotta attività della ghiandola tiroidea
- diminuzione di potassio nel sangue; sensazione di diminuzione dell'appetito
- disturbi del sonno
- infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe; mal di testa
- respiro corto; tosse
- diarrea; nausea; vomito; dolore allo stomaco; stitichezza
- eruzione cutanea; perdita di capelli; prurito
- dolore muscolare e alle ossa; dolore alle articolazioni
- sensazione di stanchezza; insolita stanchezza o debolezza; febbre; gonfiore
- aumento del livello dell'enzima del fegato alanina aminotransferasi nel sangue; aumento del livello dell'enzima del fegato aspartato aminotransferasi nel sangue

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione polmonare
- numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili) con febbre; numero ridotto di globuli bianchi (leucociti, linfociti)
- reazione correlata alla somministrazione del medicinale
- diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; ghiandola tiroidea iperattiva; infiammazione della tiroide
- diminuzione di sodio o calcio nel sangue
- capogiro; cambiamento nel senso del gusto
- secchezza dell'occhio
- ritmo cardiaco anormale
- pressione del sangue alta
- infiammazione dei polmoni
- infiammazione dell'intestino; infiammazione dello stomaco; bocca secca
- infiammazione del fegato
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; infiammazione della cute; problema cutaneo simile all'acne; cute secca, pruriginosa
- dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nelle braccia o nelle gambe; dolore alle articolazioni con gonfiore
- danno renale improvviso
- malattia simil-influenzale; brividi
- aumento della bilirubina nel sangue; aumento del livello dell'enzima del fegato fosfatasi alcalina nel sangue; test di funzionalità renale alterati; aumento di calcio nel sangue

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- risposta infiammatoria contro i globuli rossi; un numero aumentato di globuli bianchi (eosinofili)

- infiammazione della ghiandola pituitaria (ipofisi) situata alla base del cervello
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica
- infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite); crisi epilettiche; mancanza di energia
- infiammazione degli occhi; dolore agli occhi, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; visione di macchie
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite); infiammazione del rivestimento del cuore, che può manifestarsi con dolore al torace, respiro corto o sensazione di stanchezza (pericardite); accumulo di liquido intorno al cuore
- infiammazione dei vasi sanguigni
- infiammazione del pancreas; una piaga che si sviluppa sul rivestimento interno dello stomaco o della parte superiore dell'intestino tenue
- crescita di cute ispessita, a volte squamosa; chiazze di cute che hanno perso il colore; piccoli gonfiori, protuberanze o piaghe della cute
- infiammazione della guaina che riveste i tendini
- infiammazione dei reni; infiammazione della vescica, che può manifestarsi con minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nella parte bassa dell'addome
- aumento del livello di amilasi, un enzima che scompone gli amidi

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- risposta infiammatoria contro le piastrine
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può manifestarsi con crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza
- una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente; un'infiammazione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi nelle estremità (sindrome di Guillain-Barré); dolore, intorpidimento, formicolio o debolezza delle braccia o delle gambe; problemi alla vescica o all'intestino che comprendono necessità di urinare più frequentemente, incontinenza urinaria, difficoltà a urinare e stitichezza (mielite); gonfiore del nervo ottico che può causare perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, dolore durante il movimento degli occhi e/o perdita della visione dei colori (neurite ottica); infiammazione della membrana intorno al midollo spinale e al cervello, che può presentarsi sotto forma di rigidità del collo, mal di testa, febbre, sensibilità degli occhi alla luce, nausea o vomito (meningite)
- mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica); un foro nell'intestino tenue; malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell'addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)
- infiammazione dei dotti biliari
- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (sindrome di Stevens-Johnson); formazione sotto la cute di aree gonfie rosse, dolenti alla pressione; cambiamento del colore dei capelli
- condizione in cui il sistema immunitario aggredisce le ghiandole che producono secrezioni esterne utili per l'organismo, quali lacrime e saliva (sindrome di Sjögren)

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati negli studi clinici con KEYTRUDA somministrato tramite infusione nella vena in associazione ad axitinib o lenvatinib:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- infezioni delle vie urinarie (aumento della frequenza della minzione e dolore durante il passaggio dell'urina)
- diminuzione del numero di globuli rossi
- attività della ghiandola tiroidea ridotta
- sensazione di diminuzione dell'appetito
- mal di testa; cambiamento nel senso del gusto
- pressione del sangue alta

- respiro corto; tosse
- diarrea; dolore allo stomaco; nausea; vomito; stitichezza
- eruzione cutanea; prurito
- dolore alle articolazioni; dolore muscolare e alle ossa; dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nelle braccia o nelle gambe
- sensazione di stanchezza; insolita stanchezza o debolezza; gonfiore; febbre
- aumento dei livelli di lipasi, un enzima che scompone i grassi; aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue; test di funzionalità renale alterati

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- infezione polmonare
- numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili, linfociti, leucociti); diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento)
- reazione correlata alla somministrazione del medicinale
- diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; ghiandola tiroidea iperattiva; infiammazione della tiroide
- diminuzione di sodio, potassio o calcio nel sangue
- disturbi del sonno
- capogiro; infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe; mancanza di energia
- secchezza dell'occhio
- ritmo cardiaco anormale
- infiammazione dei polmoni
- infiammazione dell'intestino; infiammazione del pancreas; infiammazione dello stomaco; bocca secca
- infiammazione del fegato
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; infiammazione della cute; cute secca; problema cutaneo simile all'acne; perdita di capelli
- dolore alle articolazioni con gonfiore
- infiammazione dei reni
- malattia simil-influenzale; brividi
- aumento dei livelli di amilasi, un enzima che scompone gli amidi; aumento dei livelli di bilirubina nel sangue; aumento dei livelli dell'enzima del fegato noto come fosfatasi alcalina nel sangue; aumento di calcio nel sangue

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- un numero aumentato di globuli bianchi (eosinofili)
- infiammazione della ghiandola pituitaria (ipofisi) situata alla base del cervello
- diabete di tipo 1, che comprende chetoacidosi diabetica
- una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente; infiammazione del cervello, che può manifestarsi con confusione, febbre, problemi di memoria o crisi epilettiche (encefalite)
- infiammazione degli occhi; dolore agli occhi, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; visione di macchie
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace (miocardite); accumulo di liquido intorno al cuore
- infiammazione dei vasi sanguigni
- una piaga che si sviluppa sul rivestimento interno dello stomaco o della parte superiore dell'intestino tenue
- cute secca, pruriginosa; crescita di cute ispessita, a volte squamosa; chiazze di cute che hanno perso il colore; piccoli gonfiori, protuberanze o piaghe della cute; cambiamento del colore dei capelli
- infiammazione della guaina che riveste i tendini

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- funzione ridotta della ghiandola paratiroide, che può manifestarsi con crampi o spasmi muscolari, stanchezza e debolezza
- gonfiore del nervo ottico che può causare perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, dolore durante il movimento degli occhi e/o perdita della visione dei colori (neurite ottica)
- un foro nell'intestino tenue
- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (necrolisi epidermica tossica o sindrome di Stevens-Johnson)
- condizione in cui il sistema immunitario aggredisce le ghiandole che producono secrezioni esterne utili per l'organismo, quali lacrime e saliva (sindrome di Sjögren)
- infiammazione della vescica, che può manifestarsi con minzione frequente e/o dolorosa, urgenza di urinare, presenza di sangue nelle urine, dolore o pressione nella parte bassa dell'addome

Altri effetti indesiderati segnalati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- mancanza o riduzione degli enzimi digestivi prodotti dal pancreas (insufficienza esocrina pancreatica); malattia celiaca (caratterizzata da sintomi quali mal di stomaco, diarrea e gonfiore dell'addome dopo aver consumato alimenti contenenti glutine)

L'eruzione cutanea è più comune quando KEYTRUDA viene somministrato in associazione a enfortumab vedotin rispetto a quando KEYTRUDA viene somministrato da solo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare KEYTRUDA**Flaconcino non aperto**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).**Non congelare.**

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Siringa preparata

Dopo il trasferimento dal flaconcino alla siringa, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA soluzione iniettabile è stata dimostrata fino a un massimo di 30 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (al riparo dalla luce) e fino a 24 ore a temperatura ambiente (nelle normali condizioni di luce ambientale). Da un punto di vista microbiologico, la soluzione, deve essere utilizzata immediatamente una volta trasferita dal flaconcino alla siringa. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare 8 ore a temperatura ambiente o 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Il periodo di 24 ore può includere fino a 8 ore a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25 °C). Eliminare se il tempo di conservazione supera questi limiti. Se refrigerata, la siringa riempita deve essere portata a temperatura ambiente almeno 30 minuti prima della somministrazione. La siringa riempita non deve essere congelata.

Non conservare eventuali porzioni inutilizzate della soluzione iniettabile per riutilizzarle. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene KEYTRUDA

Il principio attivo è pembrolizumab.

Un flaconcino da 2,4 mL di soluzione iniettabile contiene 395 mg di pembrolizumab. Un flaconcino da 4,8 mL di soluzione iniettabile contiene 790 mg di pembrolizumab
Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 165 mg di pembrolizumab.

Gli altri componenti sono beraialuronidasi alfa ricombinante, L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, L-metionina, saccarosio, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di KEYTRUDA e contenuto della confezione

KEYTRUDA è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, pH 5,3 – 5,9.

È disponibile in scatole contenenti un flaconcino in vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:Preparazione e somministrazione

KEYTRUDA soluzione iniettabile deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

KEYTRUDA soluzione iniettabile è pronto all'uso. Non diluire KEYTRUDA soluzione iniettabile. Non agitare il flaconcino.

Preparazione della siringa

- Portare il flaconcino di KEYTRUDA soluzione iniettabile a temperatura ambiente per almeno 30 minuti.
- Il flaconcino non perforato può restare fuori dal frigorifero (a temperature pari o inferiori a 25 °C) fino a 24 ore prima della preparazione per la somministrazione.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore. KEYTRUDA soluzione iniettabile è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Eliminare il flaconcino se si osservano particelle visibili.
- KEYTRUDA soluzione iniettabile è compatibile con siringhe in polipropilene e policarbonato e con aghi per iniezione e trasferimento in acciaio inossidabile.
- Prelevare il volume richiesto, 2,4 mL (395 mg) o 4,8 mL (790 mg), utilizzando una siringa sterile e un ago di trasferimento (raccomandato 18-21G), in base al dosaggio raccomandato. Per evitare l'ostruzione dell'ago, immediatamente prima dell'iniezione sottocutanea, sostituirlo con un ago ipodermico per iniezione di 13 mm da 25-30G. .

Conservazione della siringa preparata

- Il medicinale non contiene conservanti e deve essere utilizzato immediatamente dopo averlo prelevato dal flaconcino. Se non utilizzata immediatamente, conservare la siringa contenente KEYTRUDA soluzione iniettabile con l'ago di trasferimento e il cappuccio in posizione (vedere tempo di conservazione della siringa preparata al paragrafo 5).
- Se refrigerata, la siringa riempita deve essere portata a temperatura ambiente almeno 30 minuti prima dell'uso.
- La siringa riempita non deve essere congelata.

Somministrazione

- Iniettare KEYTRUDA soluzione iniettabile nel tessuto sottocutaneo della coscia o dell'addome, evitando l'area di 5 cm intorno l'ombelico. Non iniettare nella pelle danneggiata, dolorante, con lividi, con cicatrici, squamosa o con arrossamenti. Iniettare una dose da 2,4 mL di KEYTRUDA

soluzione iniettabile (395 mg) per via sottocutanea ogni 3 settimane nell'arco di 1 minuto. Iniettare una dose da 4,8 mL di KEYTRUDA soluzione iniettabile (790 mg) per via sottocutanea ogni 6 settimane nell'arco di 2 minuti. Ruotare le sedi di iniezione per le iniezioni successive. Durante il trattamento con KEYTRUDA soluzione iniettabile, non somministrare altri medicinali per uso sottocutaneo utilizzando la stessa sede di iniezione utilizzata per KEYTRUDA soluzione iniettabile.

- KEYTRUDA è esclusivamente per uso singolo. Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.