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.

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

<u>Melanoma</u>

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).

<u>Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)</u>

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) ≥ 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 ≥ 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 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 ≥ 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.

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 resecabile, 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 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

Reazioni avverse immuno-mediate	**Severità**	**Modifica del trattamento**
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 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	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1* 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.
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 ≥ 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 avverse immuno-mediate	Severità	Modifica del trattamento
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 equivalente a ≤ 10 mg di prednisone, 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

KEYTRUDA è per uso endovenoso. Deve essere somministrato per infusione nell'arco di 30 minuti. KEYTRUDA non deve essere somministrato per via endovenosa rapida o con iniezione in bolo.

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 equivalente a ≤ 10 mg di prednisone 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 equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone 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 equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone 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 equivalente a 0,5-1 mg/kg/die di prednisone per eventi di Grado 2 e a 1-2 mg/kg/die per eventi di Grado ≥ 3, 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 equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone 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 (primaria 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 corticosteroidea 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 o 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 equivalente a ≤ 10 mg di prednisone 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 corticosteroidea 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 (equivalente a > 10 mg/die di prednisone) 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 x LSN) o epatico (bilirubina > 1,5 x LSN, ALT, AST > 2,5 x 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.

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 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 o a CRT è stata valutata in studi clinici su 6 334 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 (52%), anemia (51%), stanchezza (36%), diarrea (35%), stipsi (32%), vomito (28%), conta dei neutrofili diminuita (27%) e diminuzione dell'appetito (27%). 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'85% per la terapia di associazione con pembrolizumab e dell'84% per la chemioterapia più cetuximab, 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 nel 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 lenvanitib 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%), diminuzione dell'appetito (40%), nausea (40%), artralgia (30%), vomito (28%), peso diminuito (28%), disfonia (28%), dolore addominale (28%), proteinuria (27%), eritrodisestesia 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 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 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 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*, linfoistiocitosi 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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	cefalea	neuropatia periferica, cefalea, capogiro	cefalea, disgeusia
Comune	capogiro, neuropatia periferica, letargia, disgeusia	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
Non nota			insufficienza esocrina pancreatica, malattia celiaca

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia o a chemioradioterapia	In associazione ad axitinib o lenvatinib
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*, dermatite, eritema, cute secca, dermatite acneiforme, eczema	reazioni cutanee severe*, dermatite, cute secca, eritema, dermatite acneiforme, alopecia
Non comune	psoriasi, cheratosi lichenoide*, papula, cambiamento del colore dei capelli	psoriasi, cheratosi lichenoide*, vitiligine*, papula	eczema, cheratosi lichenoide*, 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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e categoria di frequenza	Monoterapia	In associazione a chemioterapia 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.
*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 e insufficienza corticosurrenalica secondaria)
- 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 (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 condizioni seguenti: 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 lichenoide (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 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 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 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 o 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: 37,6% per neutrofili diminuiti, 30,9% per linfociti diminuiti, 24,4% per leucociti diminuiti, 20,7% per emoglobina diminuita, 12,4% per piastrine diminuite, 9,3% per sodio diminuito, 7,9% per potassio diminuito, 7,3% per fosfato diminuito, 5,5% per glucosio aumentato, 5,1% per ALT aumentata, 4,6% per AST aumentata, 3,5% per calcio diminuito, 3,1% per bilirubina aumentata, 3,0% per potassio aumentato, 3,0% per creatinina aumentata, 2,4% per fosfatasi alcalina aumentata, 2,3% per albumina diminuita, 1,6% per calcio aumentato, 0,9% 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 piressia (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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 Stadio 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.

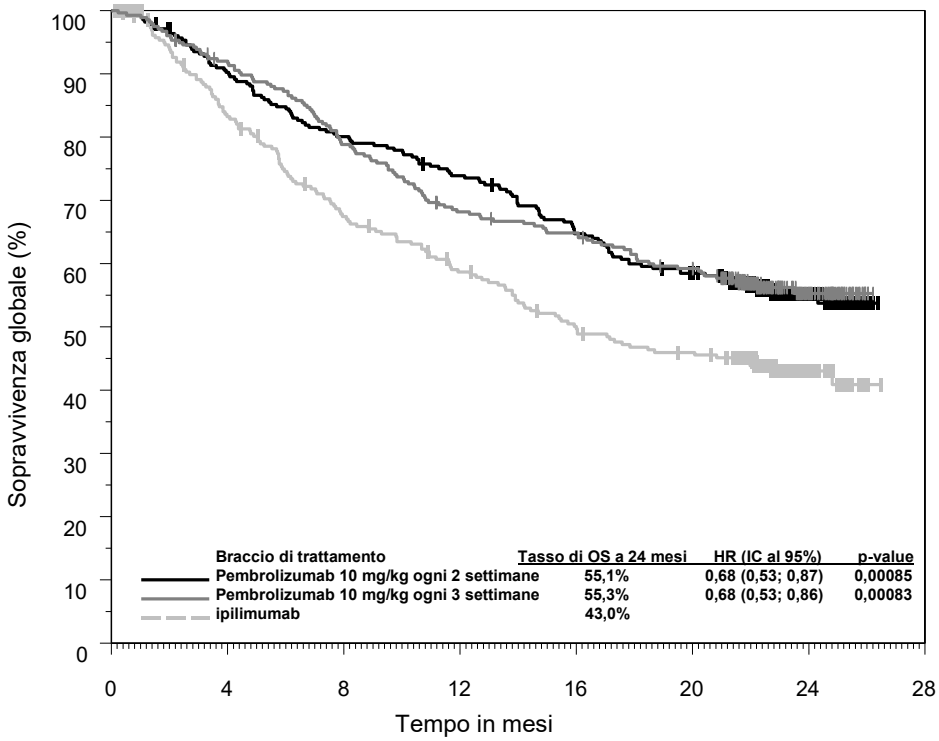
Tabella 3: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-006

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

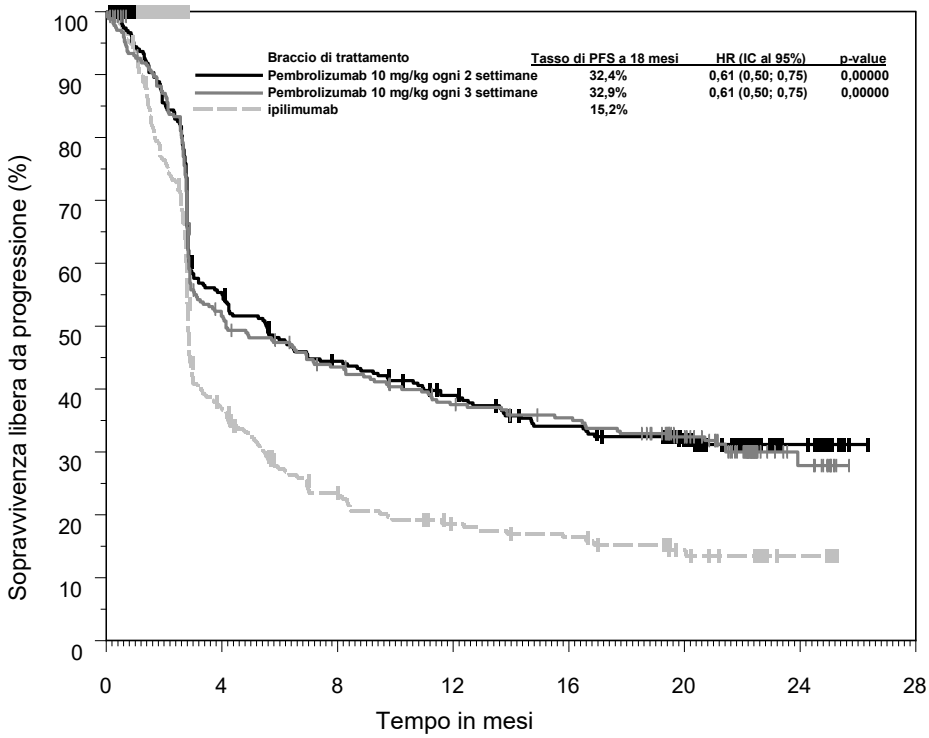
Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-006 (popolazione *intent-to-treat*)



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*)



Numero di soggetti a rischio								
Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

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 (dose equivalente a > 10 mg/die di prednisone) 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.

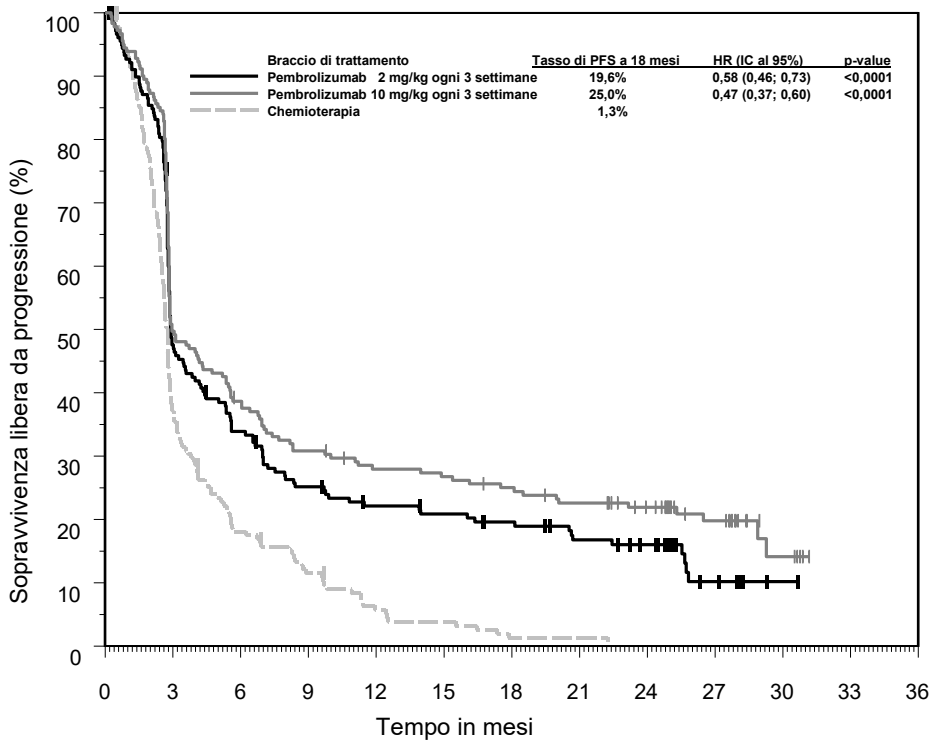
Outcome primari di efficacia erano la PFS (Progression Free Survival) valutata in base alla IRO utilizzando i criteri RECIST versione 1.1 e l'OS (Overall Survival). Outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. La Tabella 4 riassume i principali risultati di efficacia all'analisi 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*)



Numero di soggetti a rischio							
Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane:	181	69	48	42	30	5	0
Chemioterapia:	179	31	9	2	1	0	0

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 ≥ 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

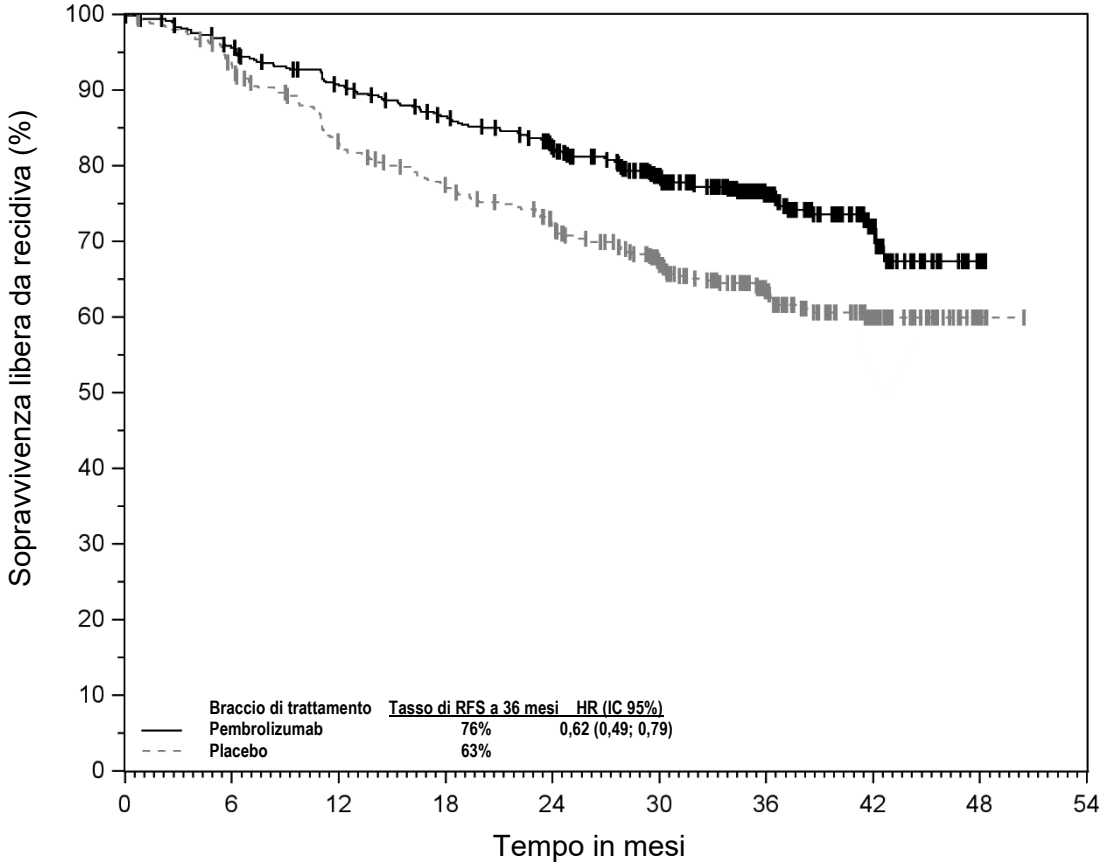
Endpoint	**Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=487**	**Placebo n=489**
RFS		
Numero (%) di pazienti con evento	72 (15%)	115 (24%)
Mediana in mesi (IC 95%)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-value (log-rank stratificato)†	0,00046	
DMFS		
Numero (%) di pazienti con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

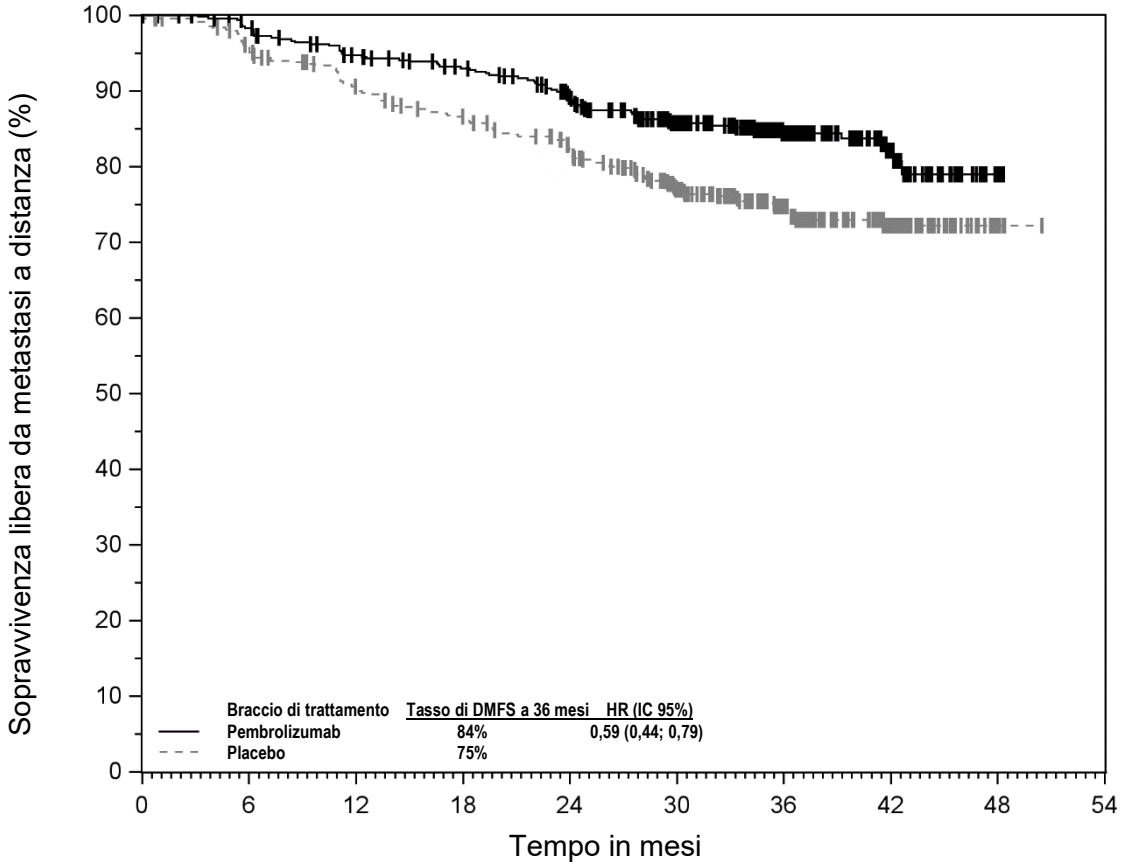
Figura 4: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da recidiva per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-716 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Placebo	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

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*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
Placebo	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

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 ≥ 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*)

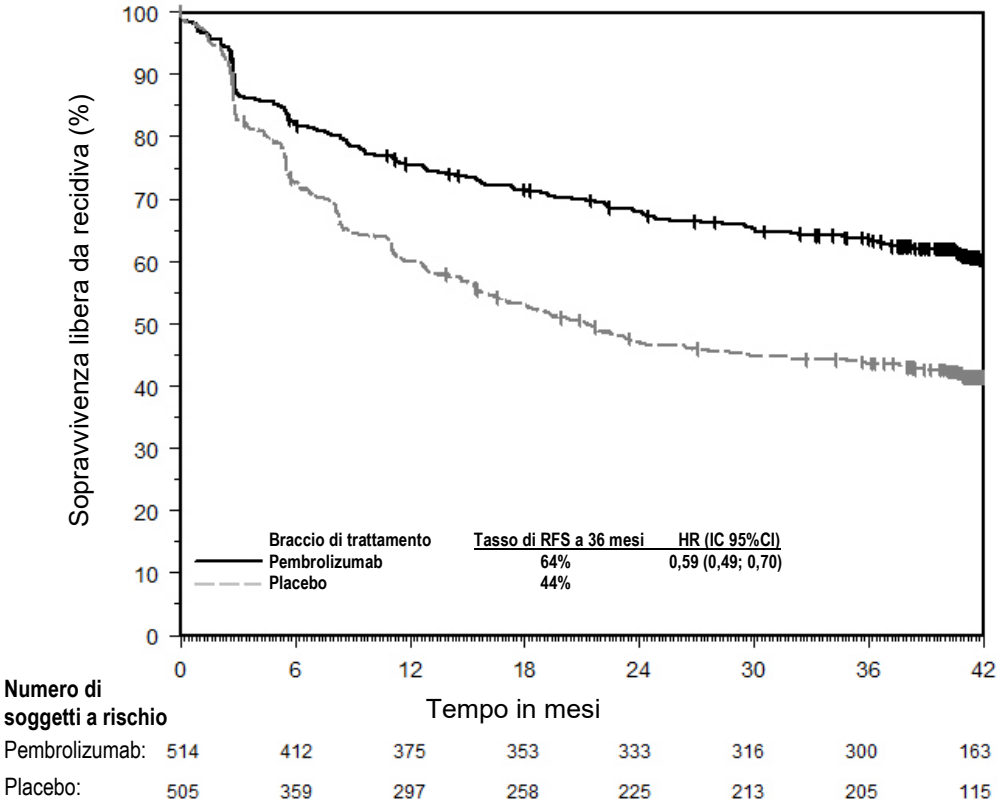
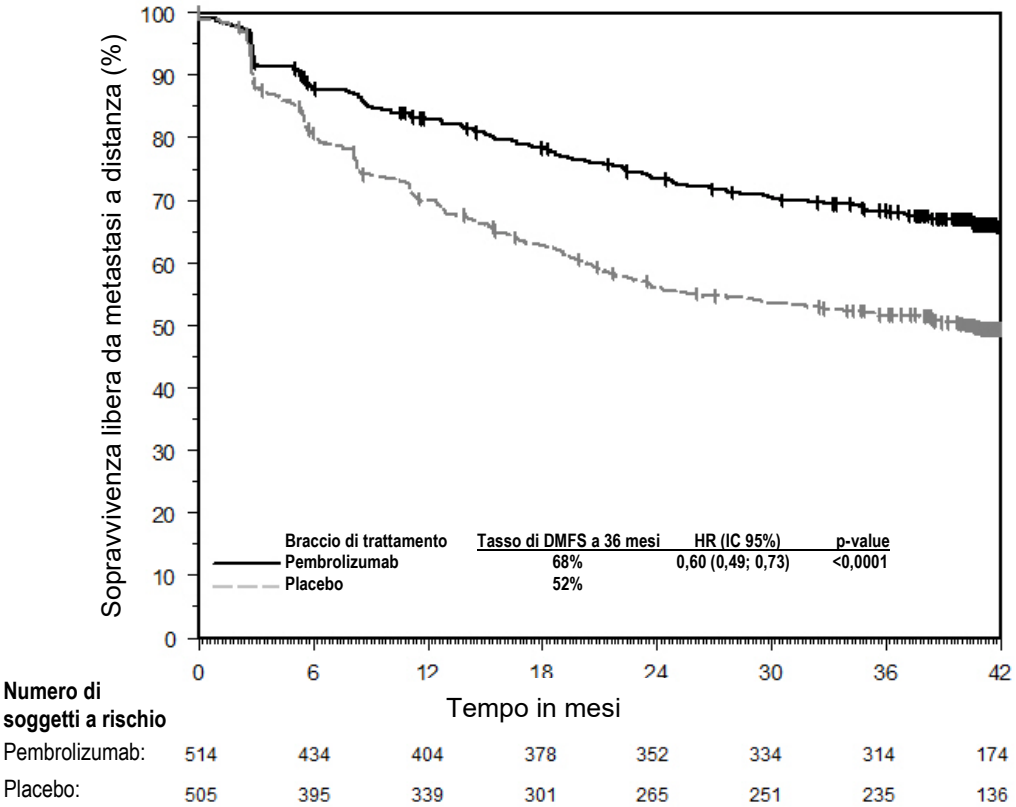


Figura 7: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da metastasi a distanza per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-054 (popolazione *intent-to-treat*)



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 ≥ 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/m^2 e pemetrexed 500 mg/m^2 al Giorno 1 o gemcitabina 1 000 mg/m^2 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/m^2 e pemetrexed 500 mg/m^2 al Giorno 1 o gemcitabina 1 000 mg/m^2 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 subìto 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 ≥ 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.

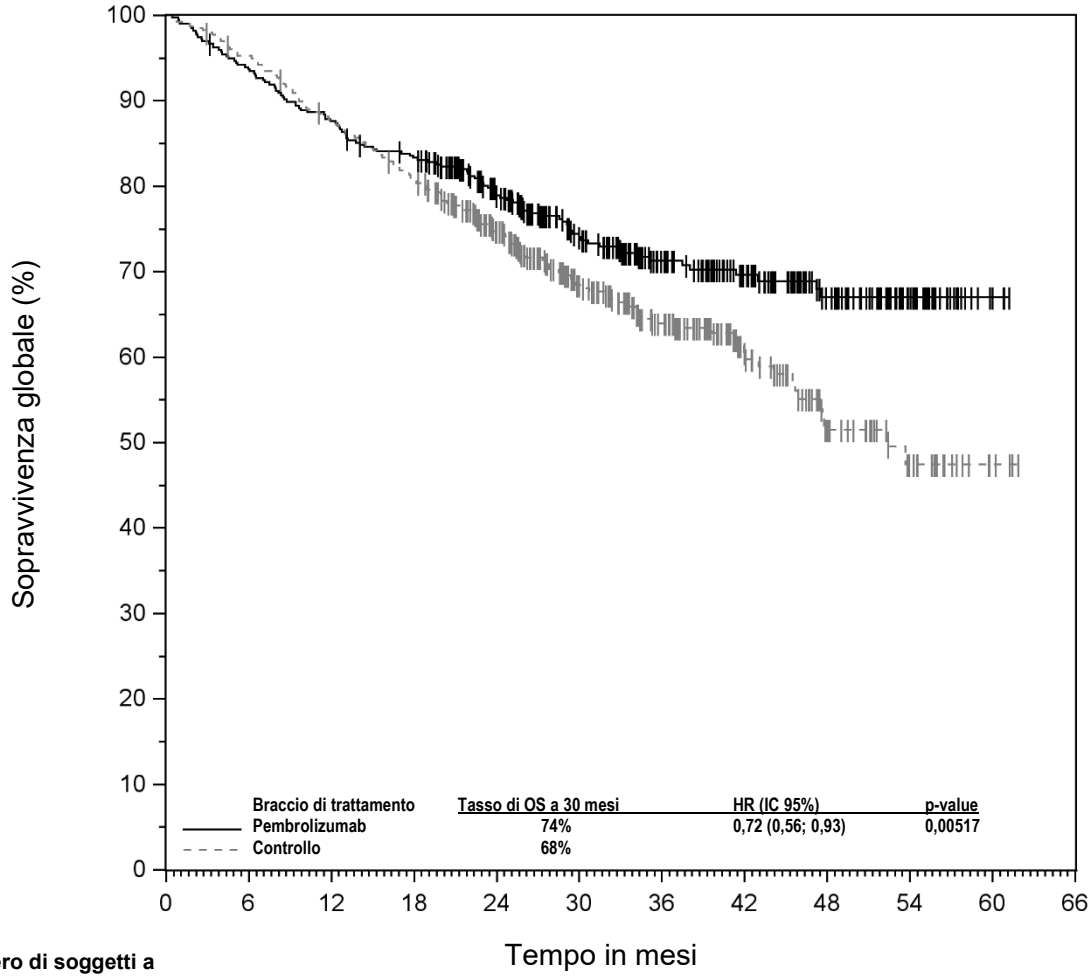
Nella Tabella 12 sono riassunti i principali risultati di efficacia all'analisi *ad interim* pre-specificata a un tempo mediano di follow-up di 29,8 mesi (range: da 0,4 a 62,0 mesi). Le curve di Kaplan-Meier per l'OS e l'EFS sono mostrate nelle Figure 8 e 9.

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)	

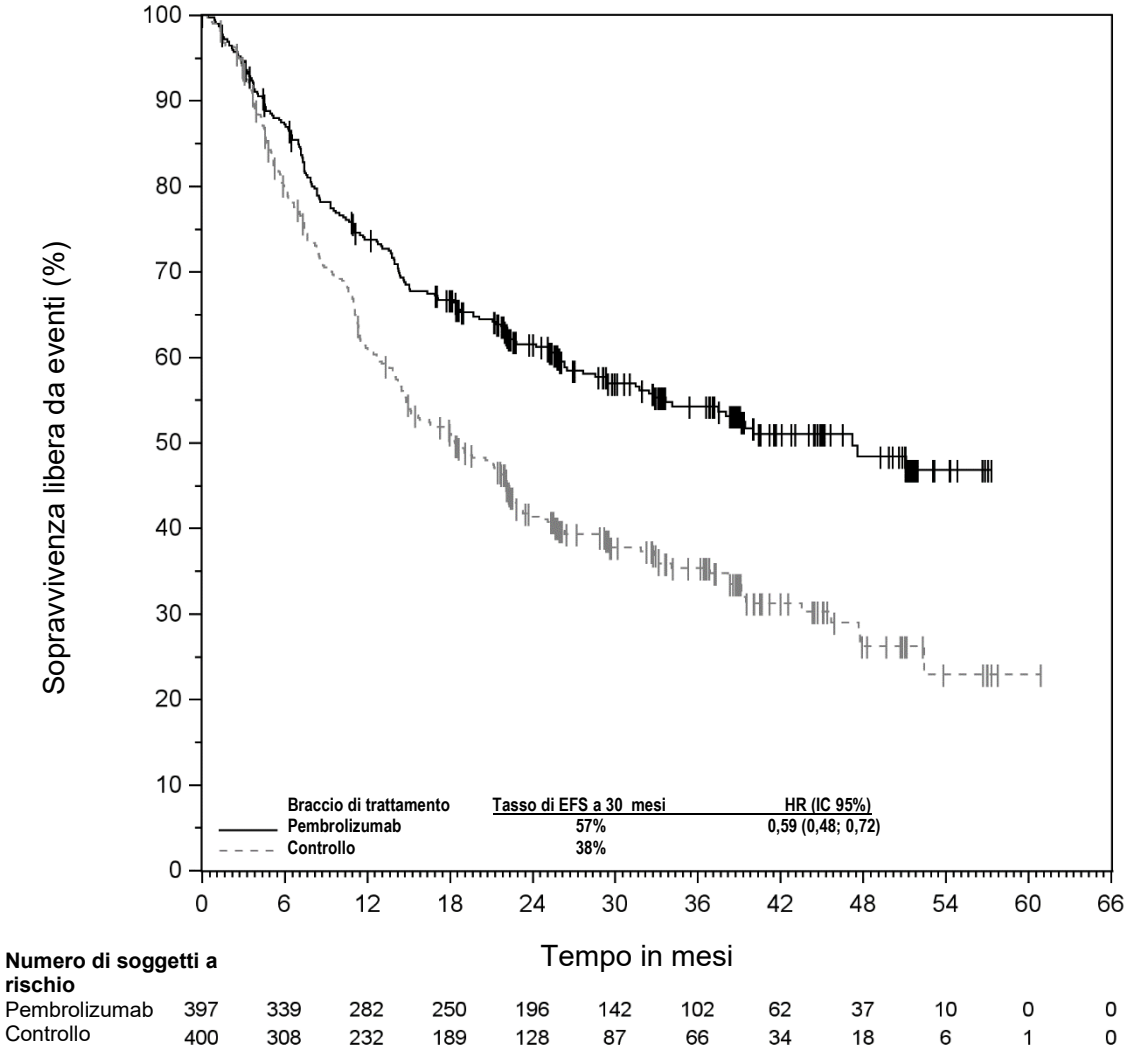
* In base alle stime di Kaplan-Meier
† In base al modello di regressione di Cox con trattamento come una covariata stratificata per stadio, espressione tumorale di PD-L1, istologia e regione geografica
‡ In base al log-rank test stratificato
NR = non raggiunto

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



Numero di soggetti a rischio												
Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Controllo	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 7ª 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 Stadio IB [T2a ≥ 4 cm], II o IIIA secondo la 7ª 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 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 Stadio (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 ≥ 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 Stadio IB (T2a ≥ 4 cm), il 57% di Stadio II e il 31% di Stadio IIIA. Il 39% aveva un'espressione tumorale di PD-L1 TPS < 1% [negativo], il 33% aveva TPS 1-49%, il 28% aveva TPS ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1% e l'OS nella popolazione totale e nelle popolazioni con espressione tumorale di PD-L1 TPS ≥ 50% e TPS ≥ 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

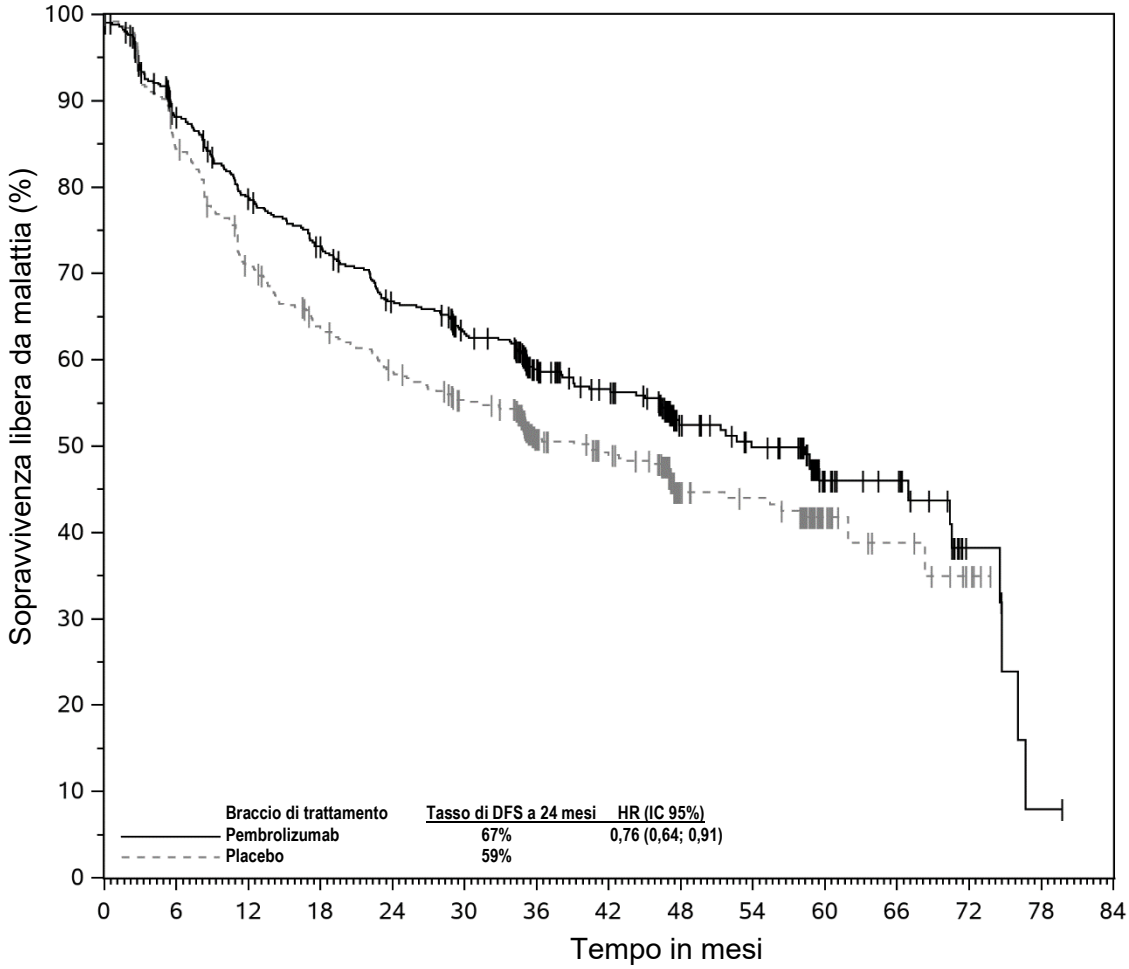
Figura 10 sono riassunti i risultati di efficacia nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante all'analisi finale della DFS eseguita ad un tempo mediano di follow-up di 46,7 mesi (range: da 0,6 a 84,2). Al momento di questa analisi, i risultati di OS non erano maturi con solo il 58% degli 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 ≥ 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 nei 2 anni precedenti; 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*)

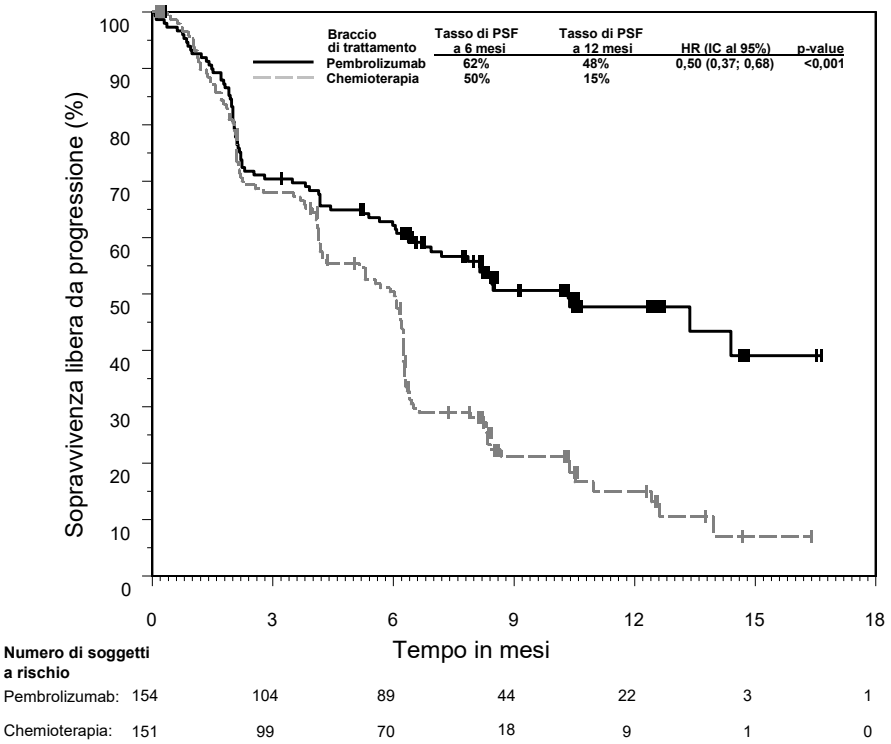
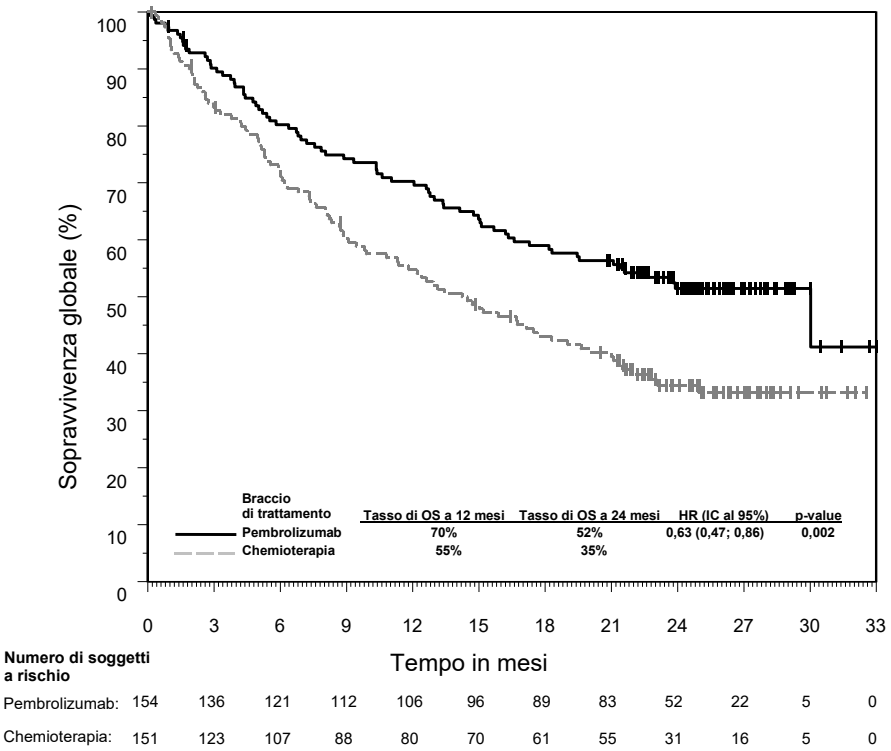


Figura 12: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-024 (popolazione *intent-to-treat*)



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 ≥ 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 ≥ 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%).

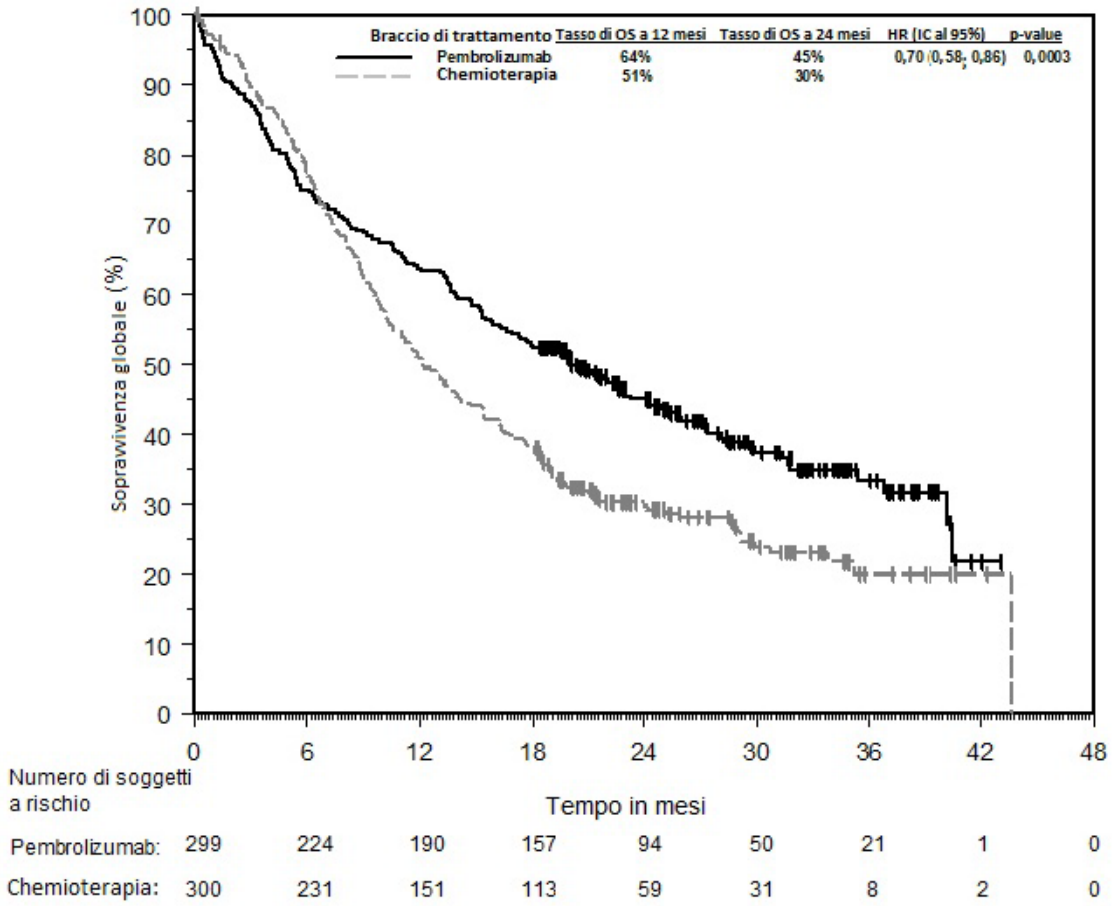
L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli outcome secondari di efficacia erano la PFS e l'ORR (valutati dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nei pazienti il cui tumore esprimeva PD-L1 TPS ≥ 1% randomizzati a ricevere 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 ≥ 50% randomizzati a ricevere pembrolizumab in monoterapia rispetto alla chemioterapia. Nella Tabella 15 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione TPS ≥ 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 ≥ 50% sulla base dell'analisi finale.

Tabella 15: Risultati di efficacia (PD-L1 TPS ≥ 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 ≥ 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 nei 2 anni precedenti; 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/m^2 e, a scelta dello sperimentatore, cisplatino 75 mg/m^2 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/m^2 per via endovenosa ogni 3 settimane (n=410)

- Placebo con pemetrexed 500 mg/m^2 e, a scelta dello sperimentatore, cisplatino 75 mg/m^2 o carboplatino AUC 5 mg/mL/min per via endovenosa ogni 3 settimane per 4 cicli, seguito da placebo con pemetrexed 500 mg/m^2 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*)

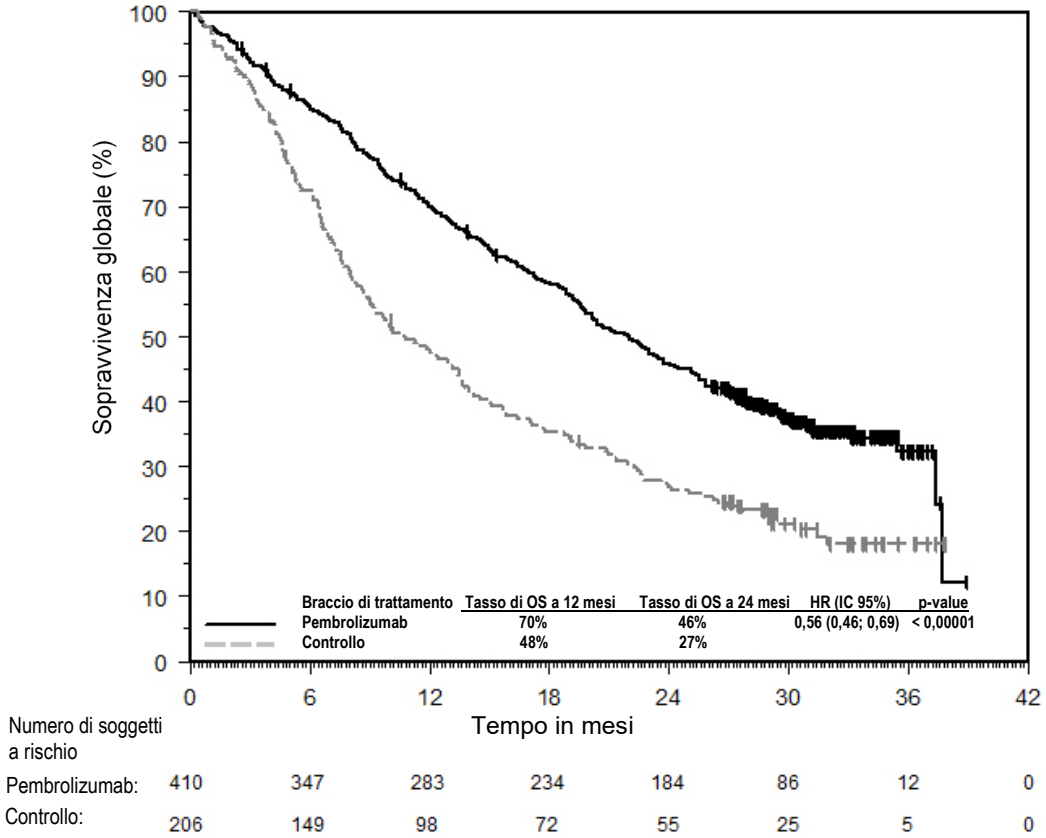
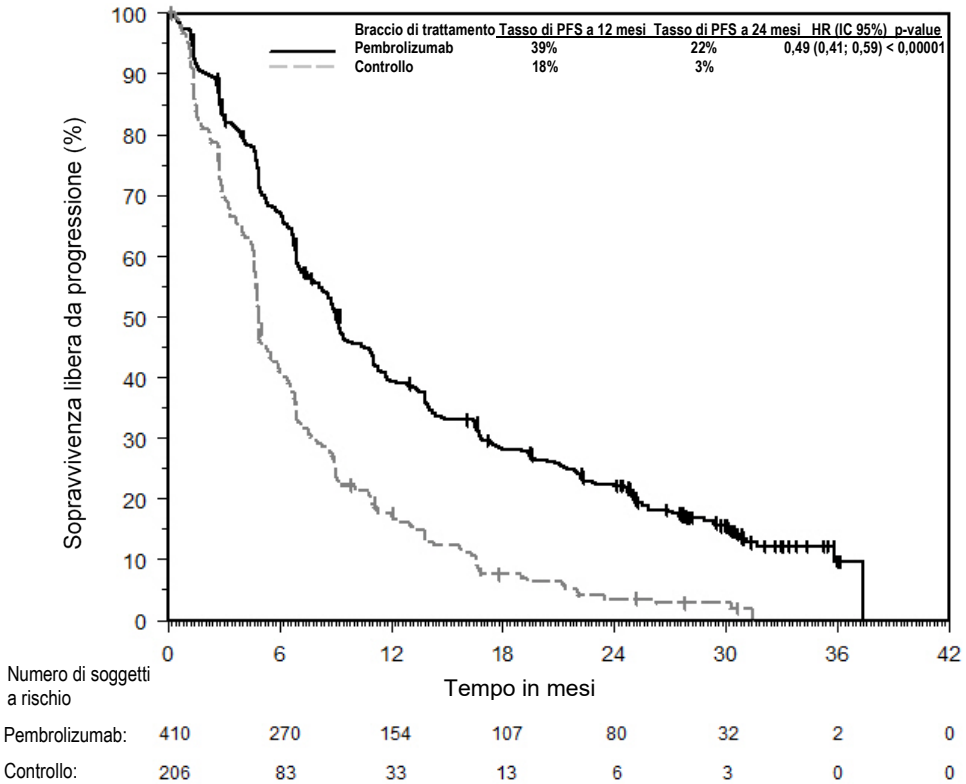


Figura 15: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-189 (popolazione *intent-to-treat*)



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 nei 2 anni precedenti; 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/m^2 al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli o nab-paclitaxel 100 mg/m^2 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/m^2 al Giorno 1 di ogni ciclo da 21 giorni per 4 cicli o nab-paclitaxel 100 mg/m^2 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

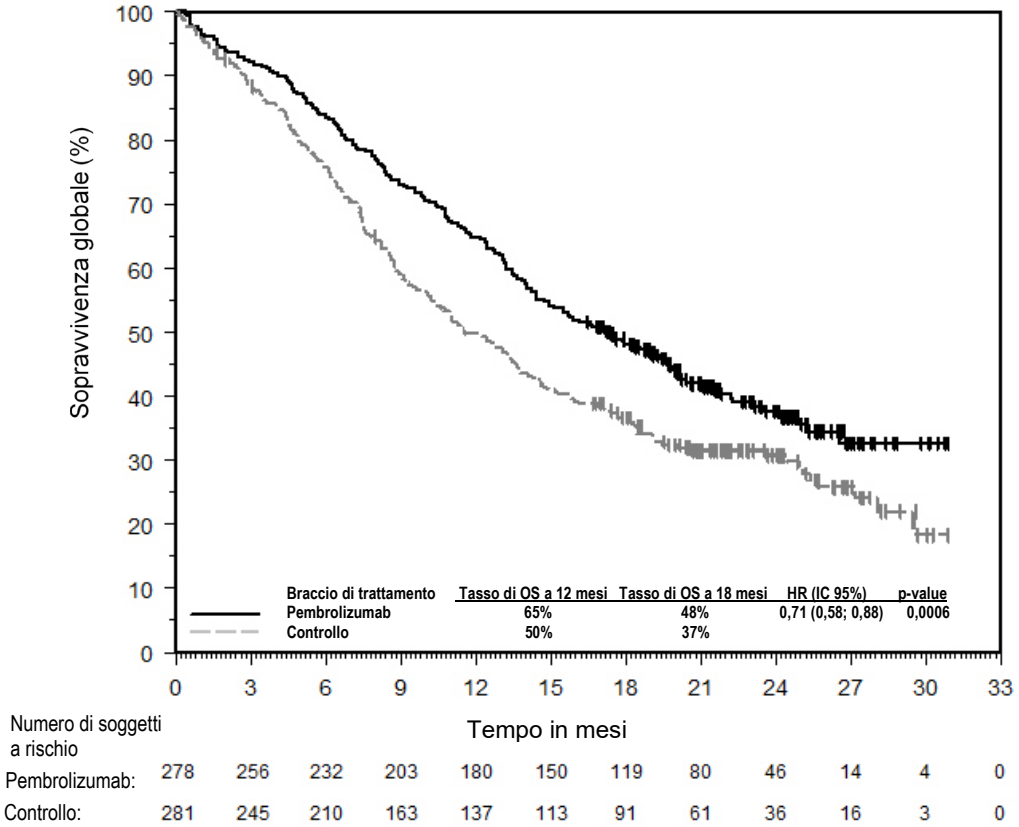
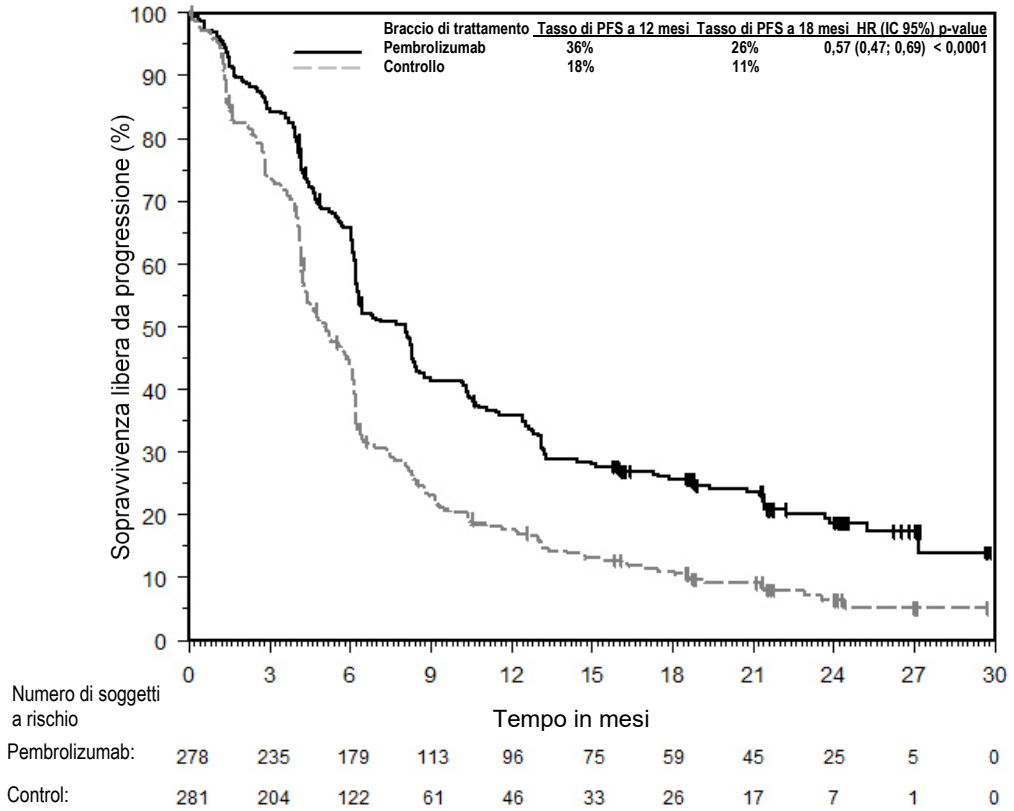


Figura 17: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione nello studio KEYNOTE-407



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/m^2 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 ≥ 1%) e per i pazienti con TPS ≥ 50% e la Figura 18 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS (TPS ≥ 1%), sulla base di un'analisi finale con follow-up mediano di 42,6 mesi.

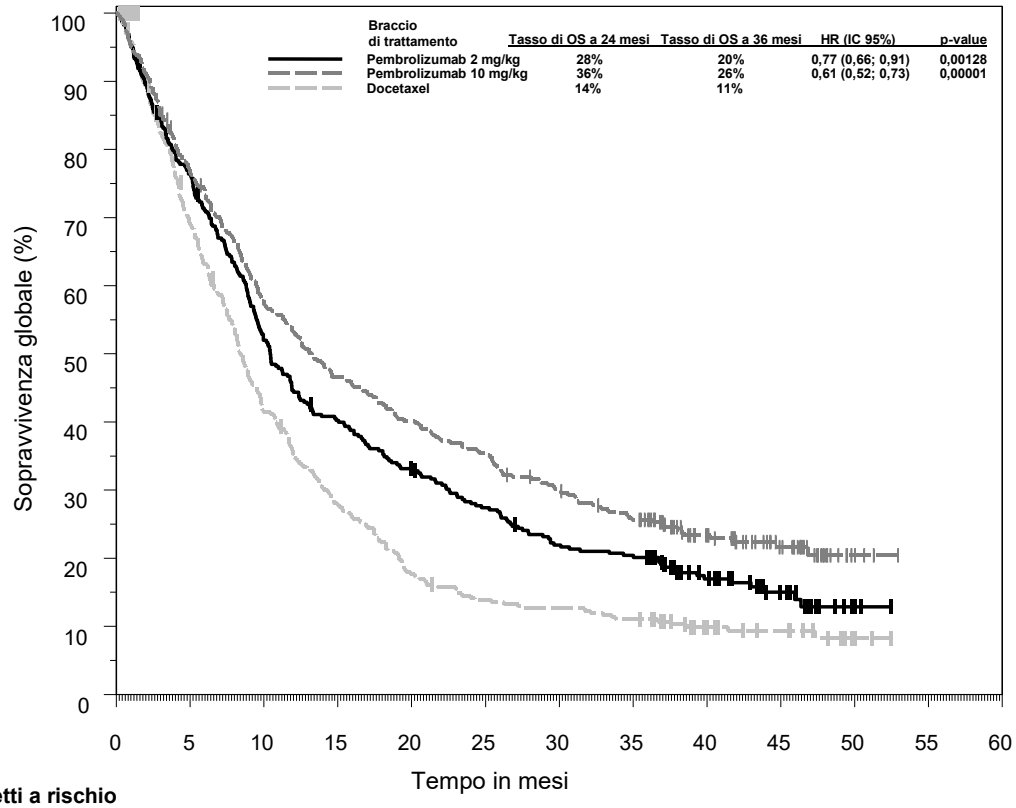
Tabella 20: Risposta a pembrolizumab 2 o 10 mg/kg di peso corporeo ogni 3 settimane in pazienti precedentemente trattati affetti da NSCLC nello studio KEYNOTE-010

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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 1%, popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docetaxel:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

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 avevavo 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 (epitelioide vs. non epitelioide). 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/m^2 e cisplatino 75 mg/m^2 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/m^2 e cisplatino 75 mg/m^2 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 epitelioide 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.

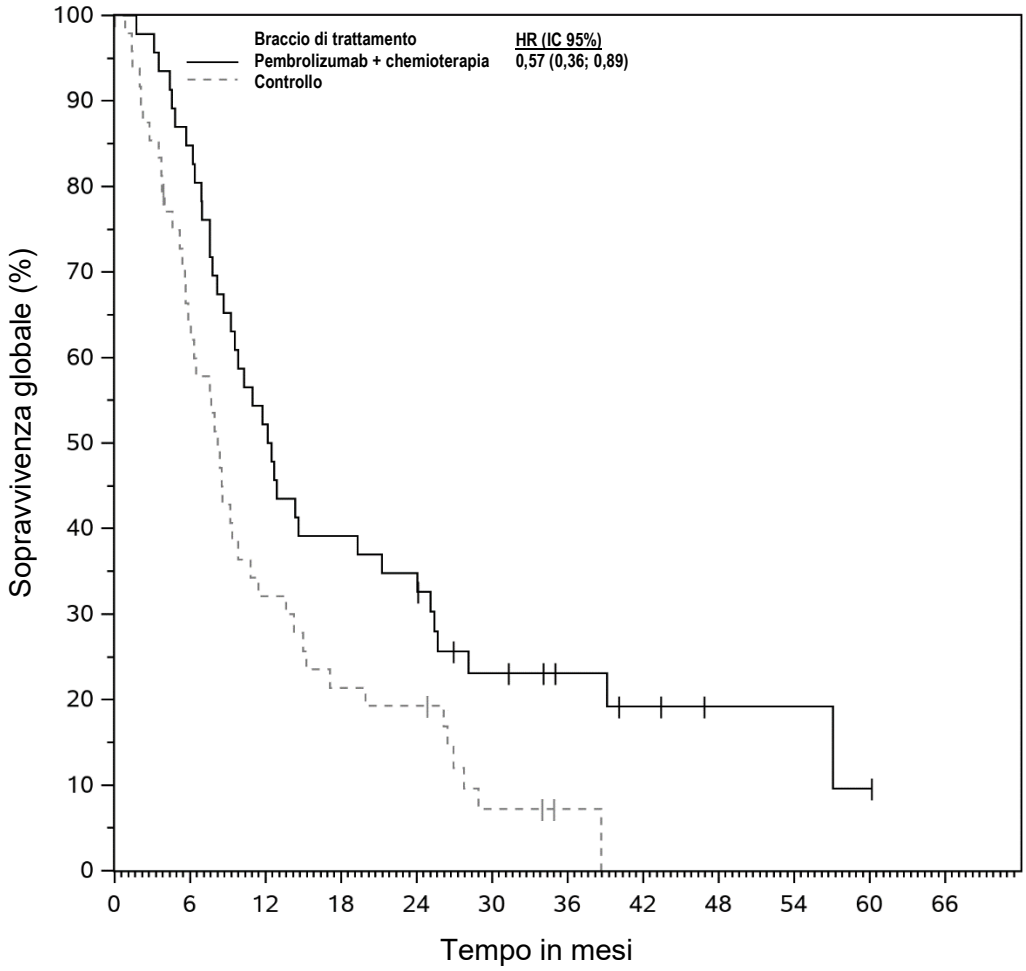
L'outcome primario di efficacia era l'OS. Gli ulteriori outcome di efficacia erano la PFS, l'ORR e la DOR valutati dal BICR utilizzando i criteri mRECIST. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS nella popolazione totale [0,79 (IC 95% 0,64, 0,98; p-value 0,0162)] e della PFS all'analisi finale [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 epitelioide.

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

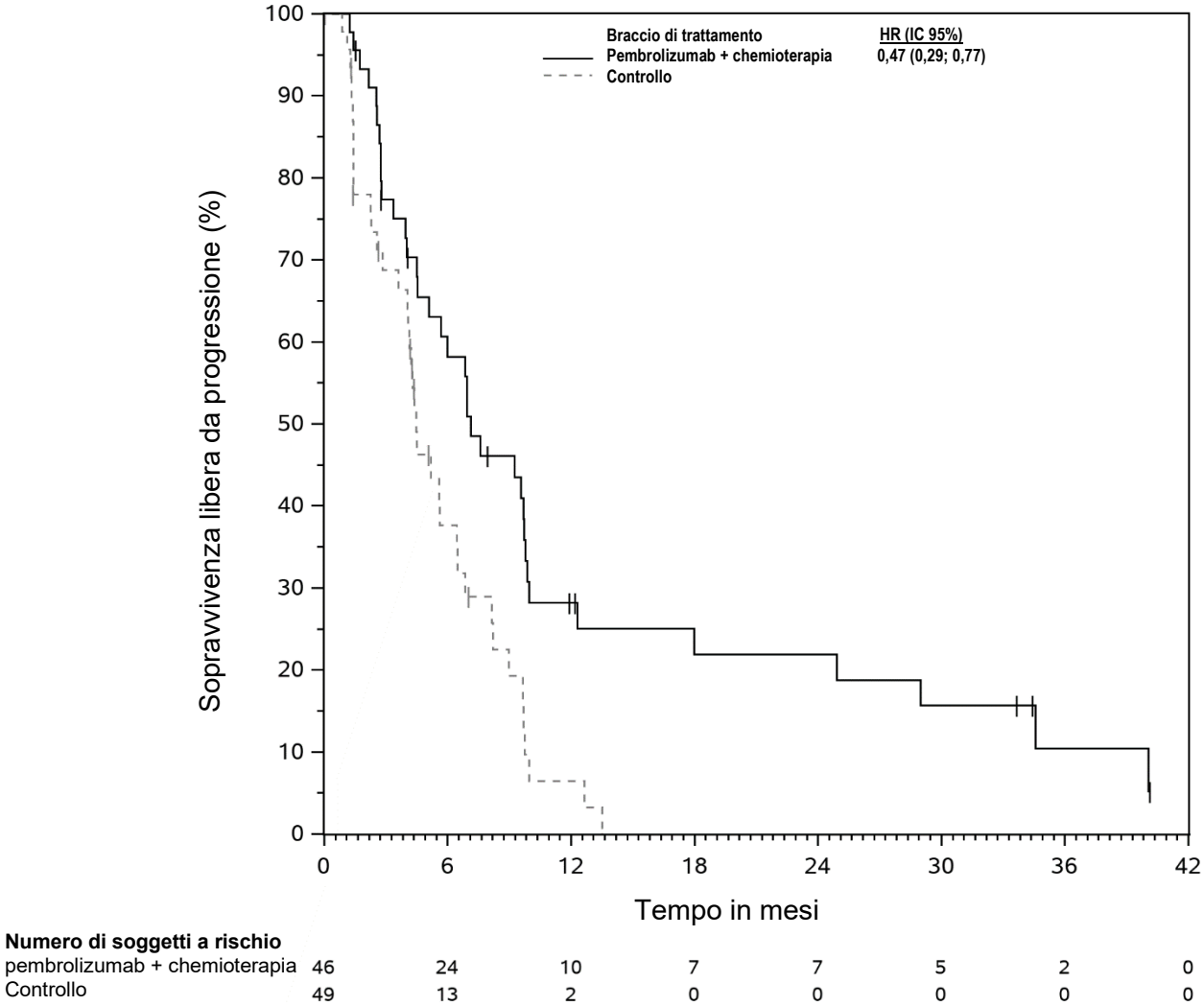
Figura 19: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nei pazienti con MPM non epitelioide nello studio KEYNOTE-483



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 epitelioide 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.

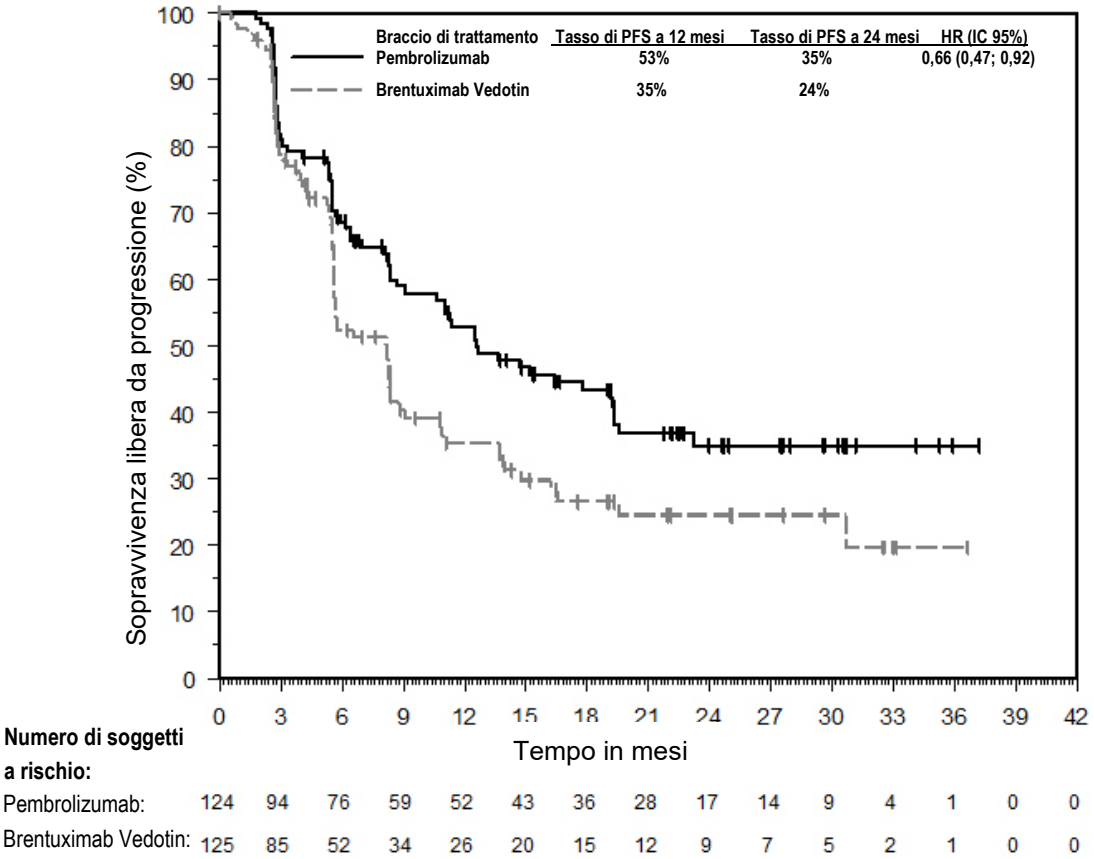
L'outcome primario di efficacia era la PFS e l'outcome secondario di efficacia era l'ORR, entrambi valutati dal BICR in accordo ai criteri rivisti nel 2007 dall'*International Working Group* (IWG). L'ulteriore outcome primario di efficacia, l'OS, non è stato formalmente valutato al momento dell'analisi. 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

	KEYNOTE-087*	**KEYNOTE-013†**
Endpoint	**Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=210**	**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%Þ
% con durata ≥ 24 mesi	45%ß	---
% 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
Þ In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 7 pazienti con risposte della durata di 12 o più mesi
ß 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) ≥ 8% o HbA1c ≥ 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 randommizati (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/m^2 ai Giorni 1 e 8 e cisplatino 70 mg/m^2 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.

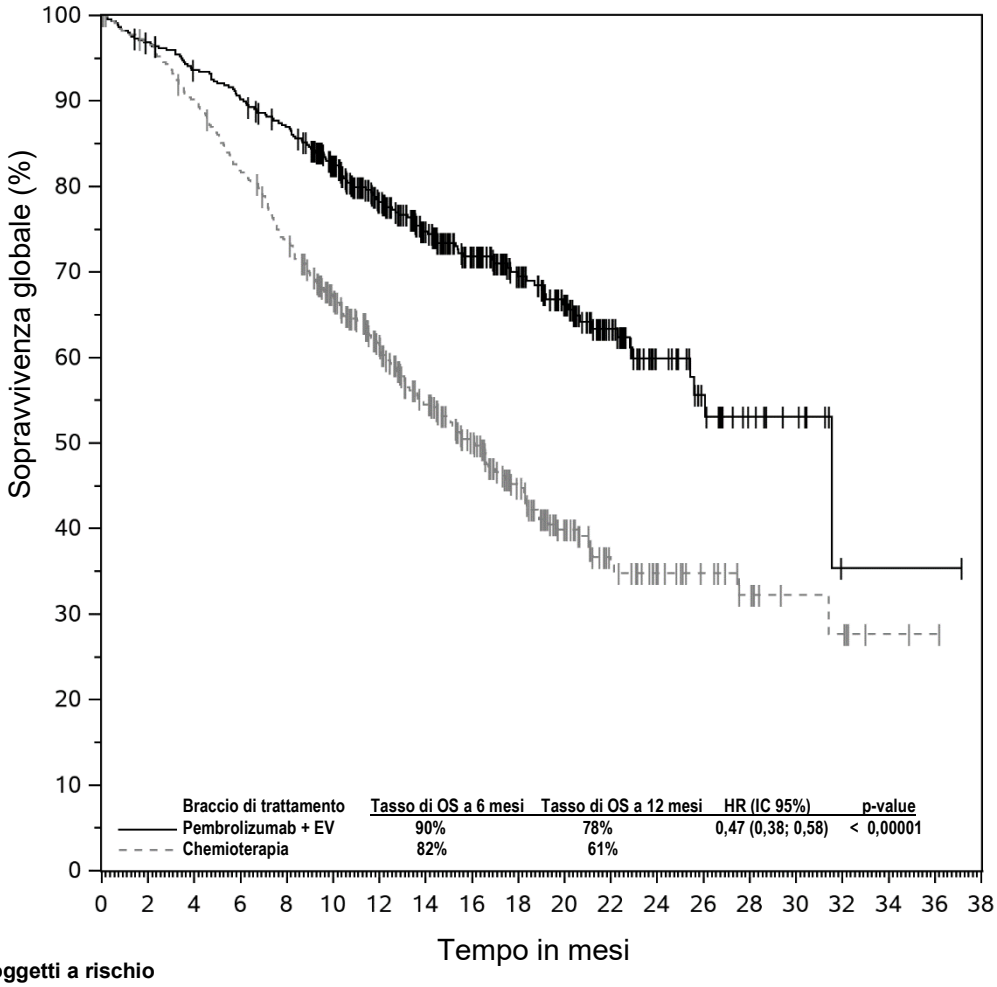
Il tempo mediano di follow-up per i 442 pazienti trattati con pembrolizumab ed enfortumab vedotin è stato di 17,3 mesi (range: da 0,3 a 37,2 mesi). Nella Tabella 24 e nelle Figure 22 e 23 sono riassunti i principali risultati di efficacia.

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

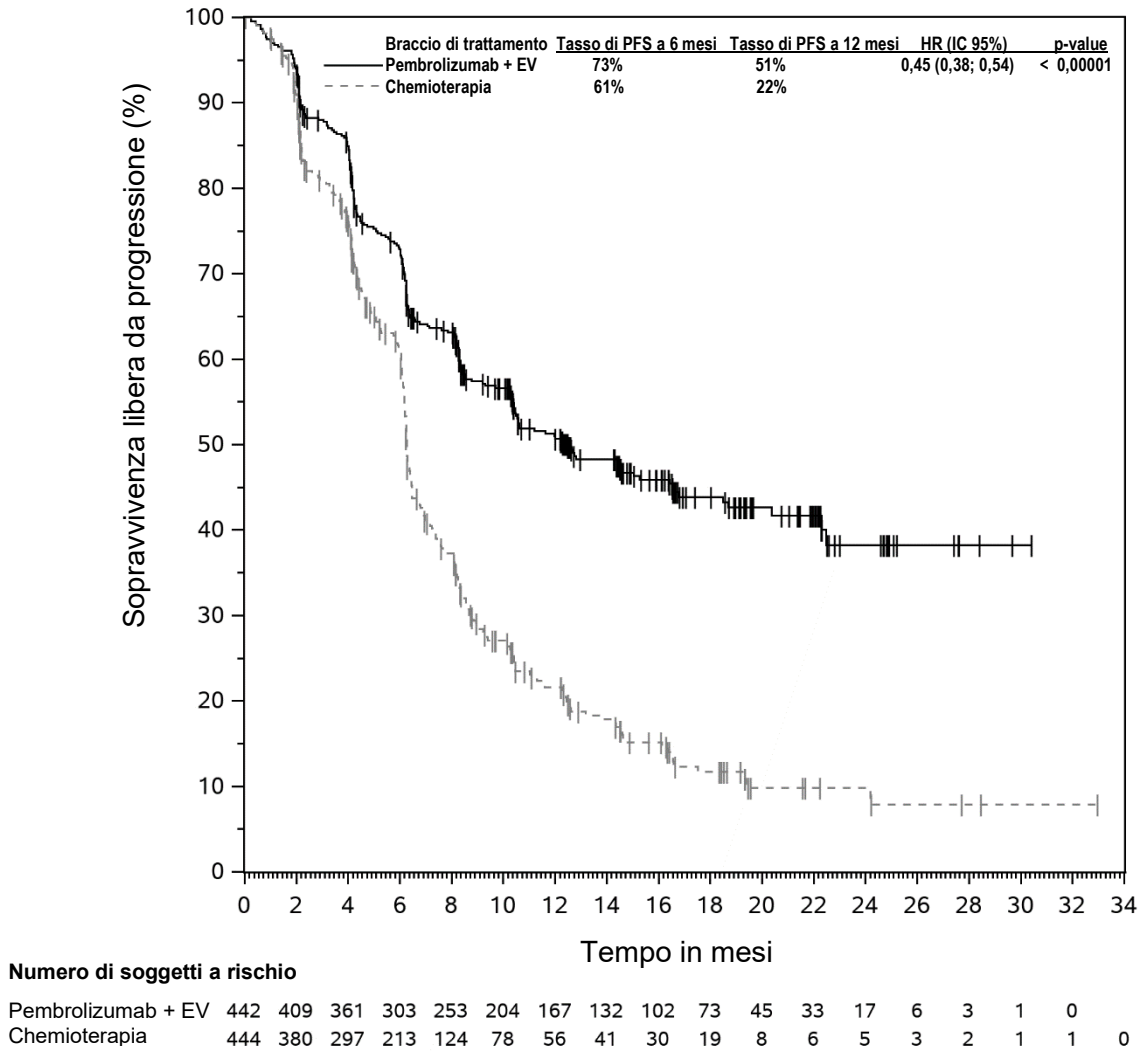
Figura 22: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale nello studio KEYNOTE-A39



Numero di soggetti a rischio

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/m^2 (n=84), docetaxel 75 mg/m^2 (n=84), o vinflunina 320 mg/m^2 (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.

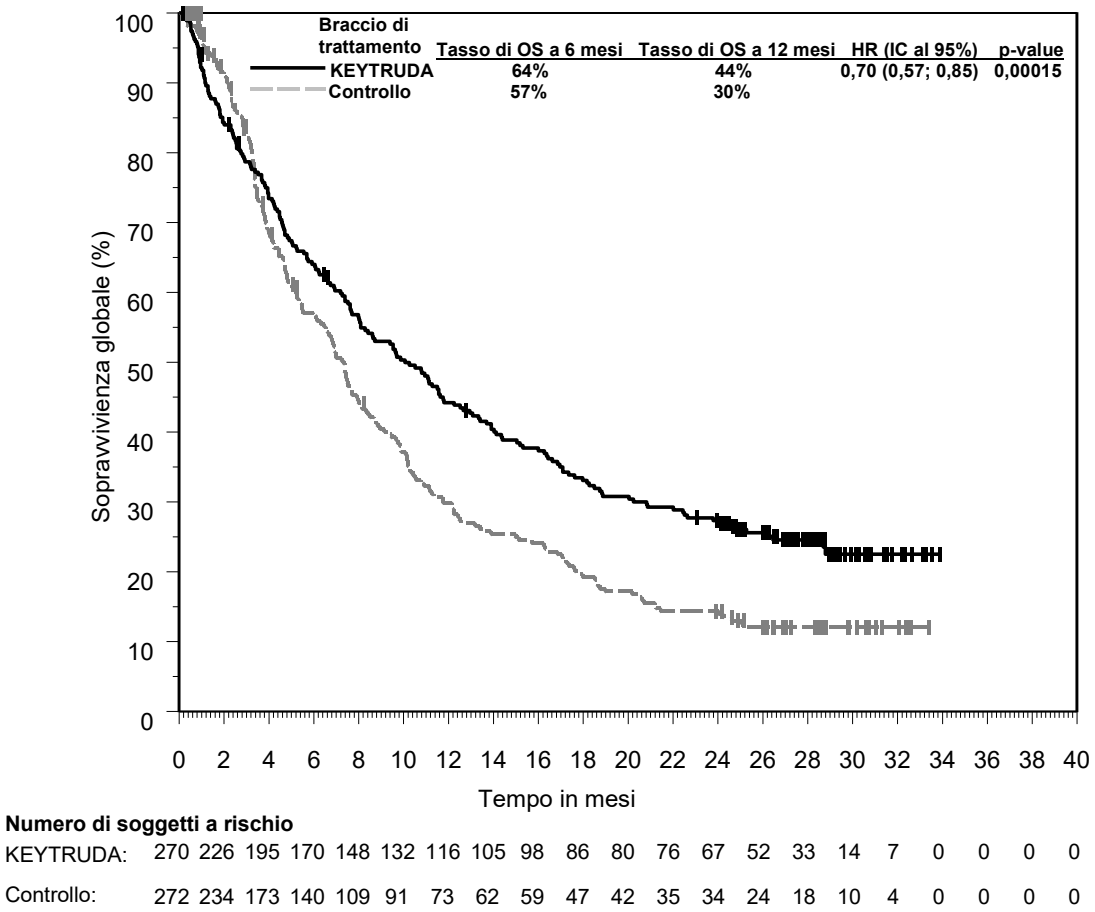
Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR (valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1) e la durata della risposta. Nella Tabella 25 sono riassunti i principali risultati di efficacia 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*)



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 ineleggibili 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 complessiva 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)

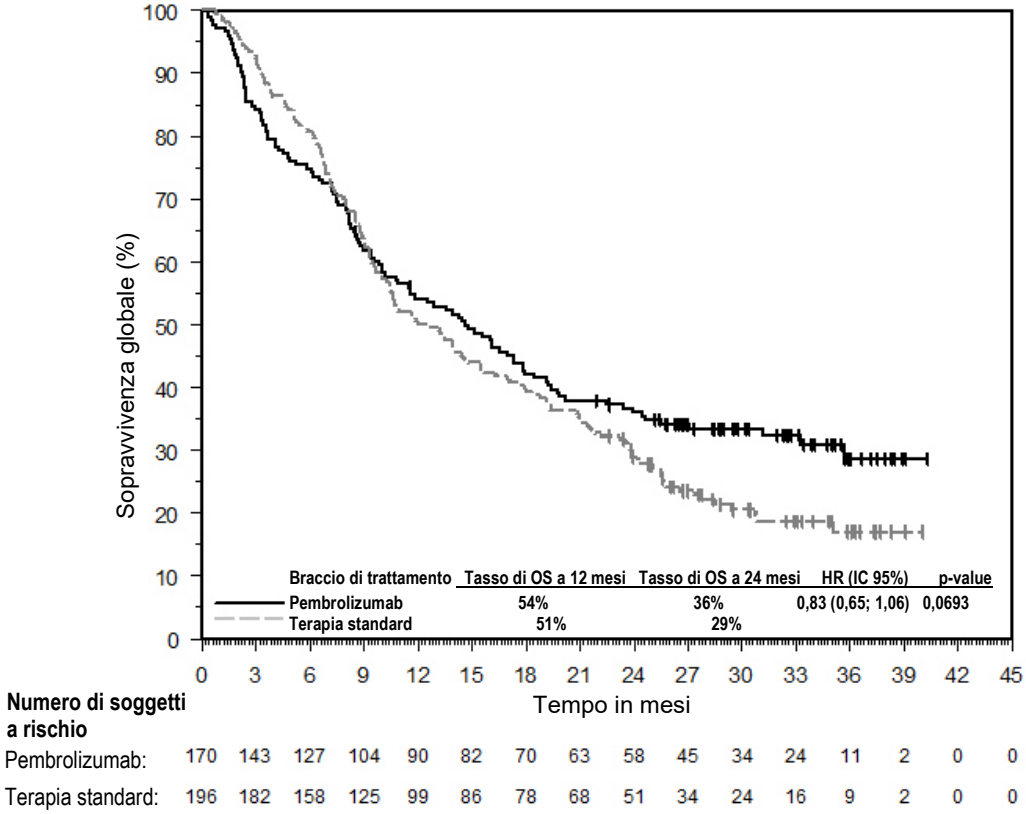
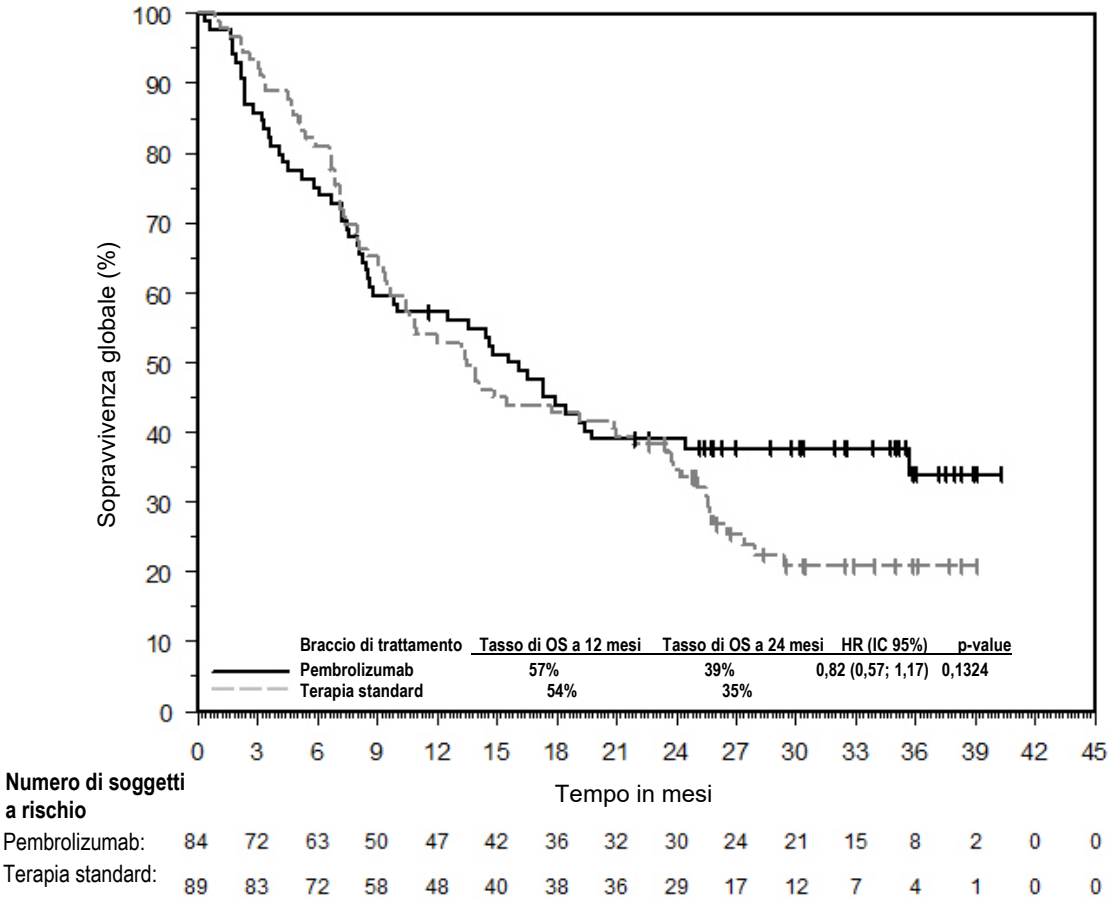


Figura 26: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-361 (pazienti con espressione di PD-L1 CPS ≥ 10, popolazione *intent-to-treat*, scelta di carboplatino)



Carcinoma a cellule squamose della testa e del collo

KEYNOTE-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 nei due anni precedenti 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 ≥ 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/m^2 ogni 3 settimane e 5-FU 1 000 mg/m^2/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/m^2 poi 250 mg/m^2 una volta a settimana, carboplatino AUC 5 mg/mL/min ogni 3 settimane o cisplatino 100 mg/m^2 ogni 3 settimane e 5-FU 1 000 mg/m^2/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 pharmDxTM 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).

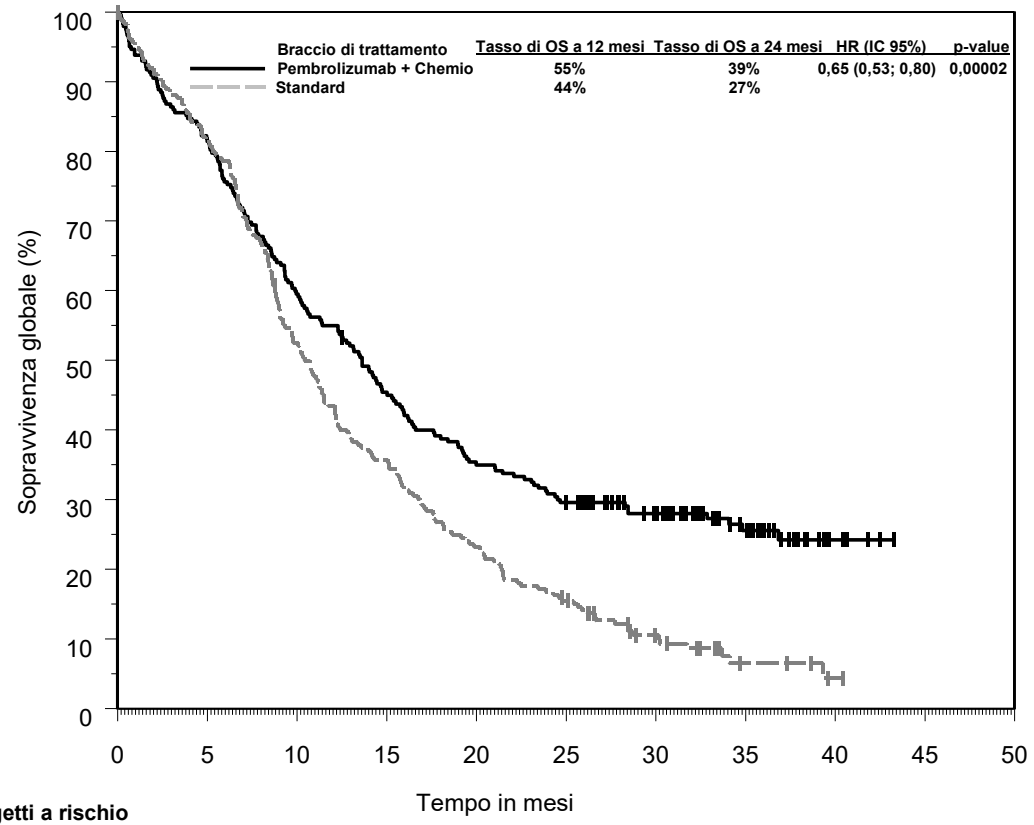
Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS in tutti i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab in associazione a chemioterapia rispetto al trattamento standard (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 30 e 31 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 27 e 28.

Tabella 30: 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 27: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-048 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1)



Numero di soggetti a rischio

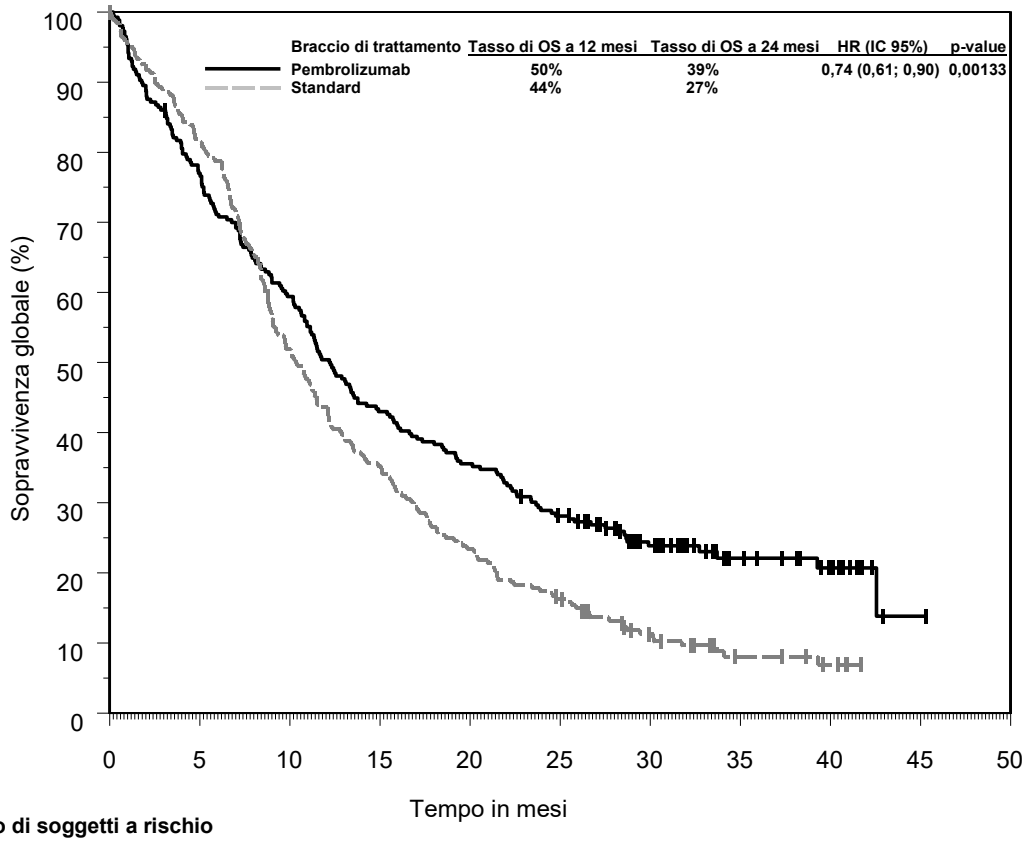
Pembrolizumab + Chemio:	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Standard:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabella 31: 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 28: 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

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 32).

Tabella 32: 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 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 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 ≥ 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/m^2 una volta alla settimana (n=64), docetaxel 75 mg/m^2 una volta ogni 3 settimane (n=99) o cetuximab alla dose di carico di 400 mg/m^2 seguita da 250 mg/m^2 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 nei 2 anni precedenti, 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 ≥ 50% in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ 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.

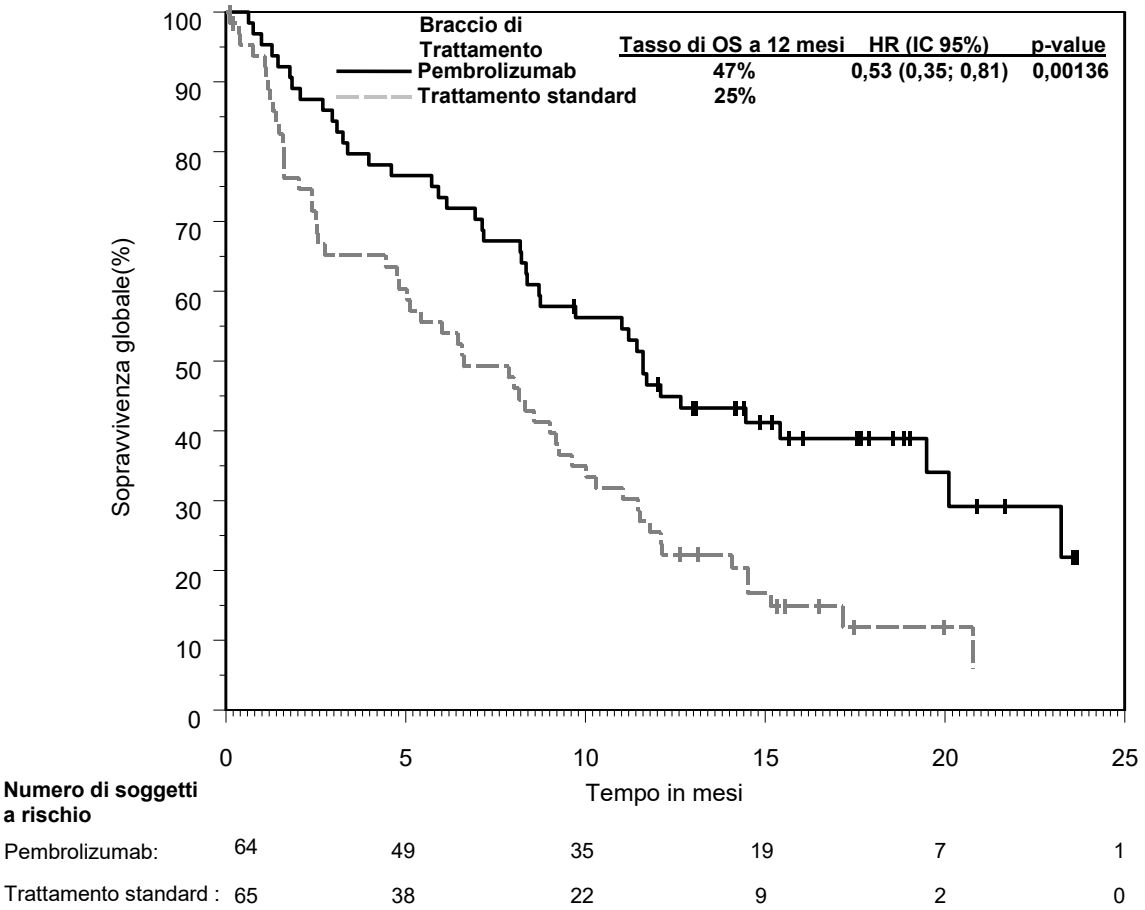
L'outcome primario di efficacia era l'OS nella popolazione ITT. L'analisi iniziale ha evidenziato un HR per l'OS di 0,82 (IC 95%: 0,67; 1,01) con un p-value unilaterale di 0,0316. L'OS mediana era di 8,4 mesi per pembrolizumab rispetto a 7,1 mesi per il trattamento standard. Nella Tabella 34 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione TPS ≥ 50%. La Figura 29 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS nella popolazione TPS ≥ 50%.

Tabella 34: Efficacia di pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con HNSCC con TPS ≥ 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 (%Þ) di pazienti con durata ≥ 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
Þ In base alle stime di Kaplan-Meier

Figura 29: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento in pazienti con espressione di PD-L1 (TPS ≥ 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 ≤ 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.

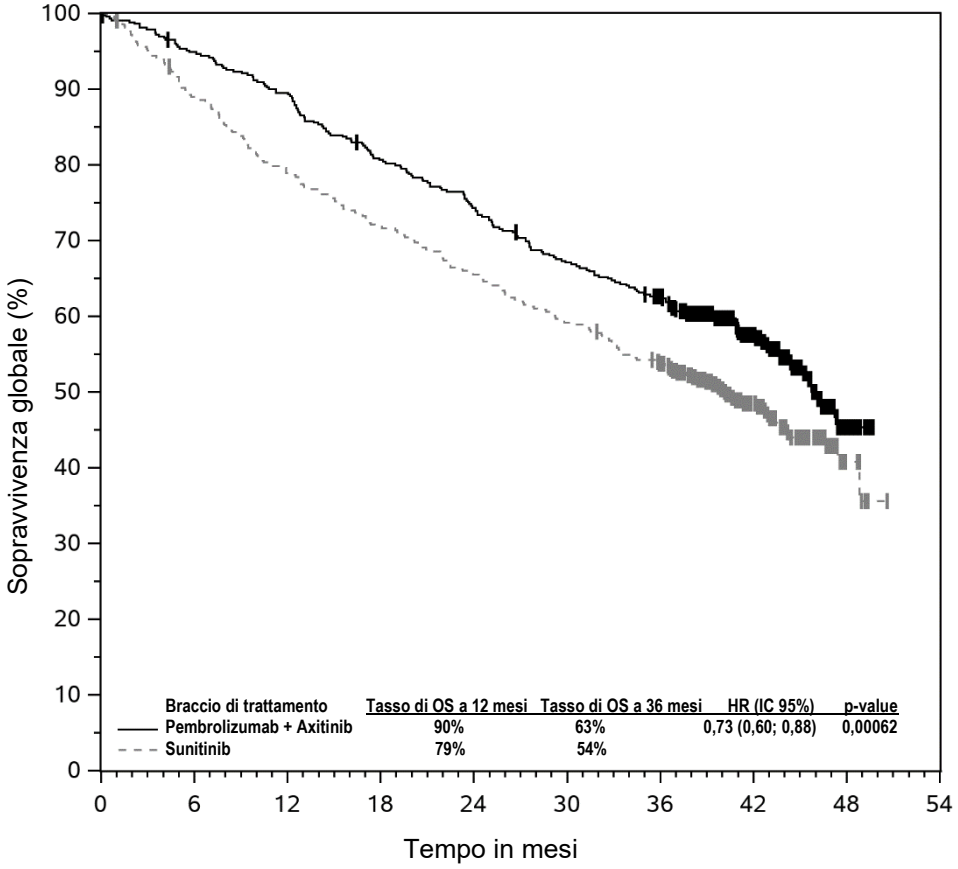
Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS (valutata dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1). Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta, valutati dal BICR utilizzando i criteri RECIST 1.1. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo 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 35 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 30 e 31 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 35: 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%)

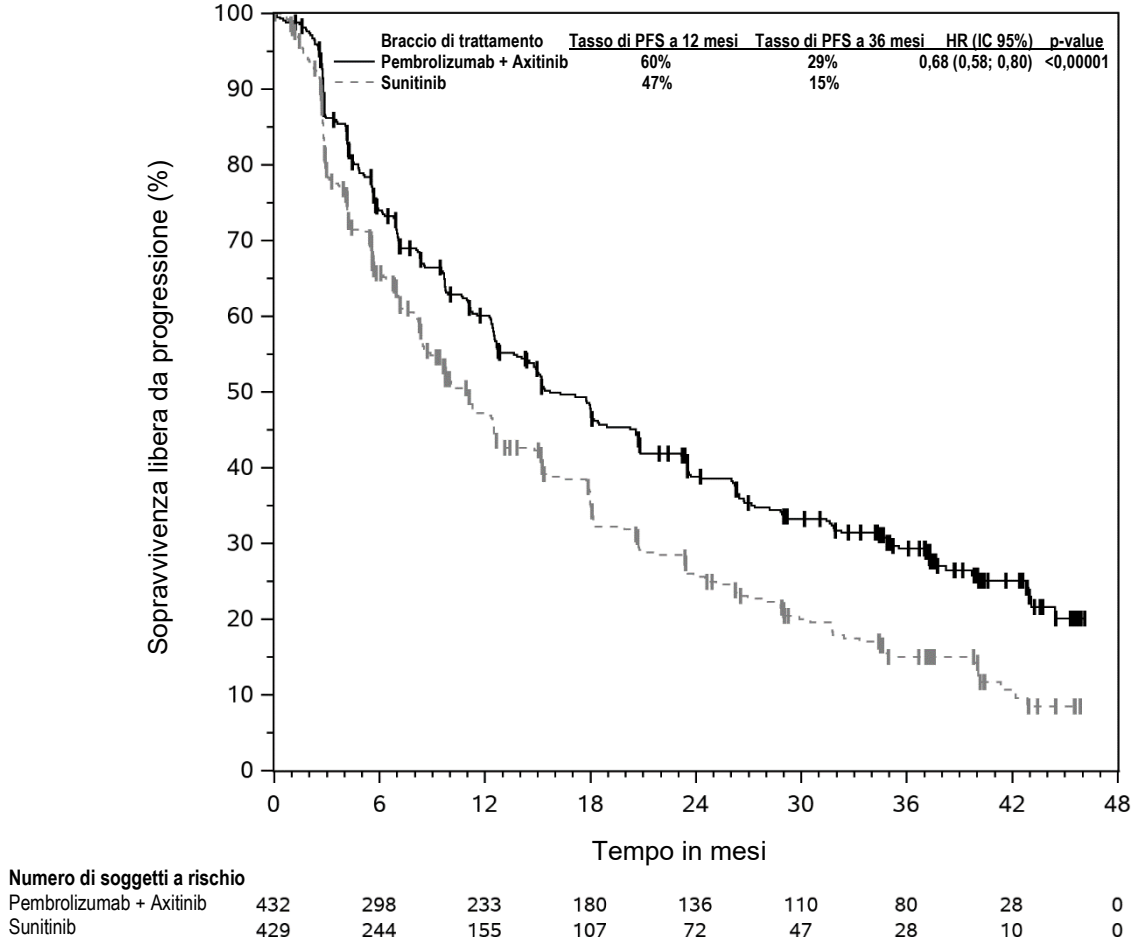
* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
† P-value nominale in base al log-rank test stratificato
‡ Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1
§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale
¶ P-value nominale in 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 30: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-426 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio										
Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Figura 31: 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 36 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 36: 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 secondi 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 37 e nelle Figure 32 e 33 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 38 sono riassunti i risultati di efficacia secondo il gruppo prognostico MSKCC.

Tabella 37: 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

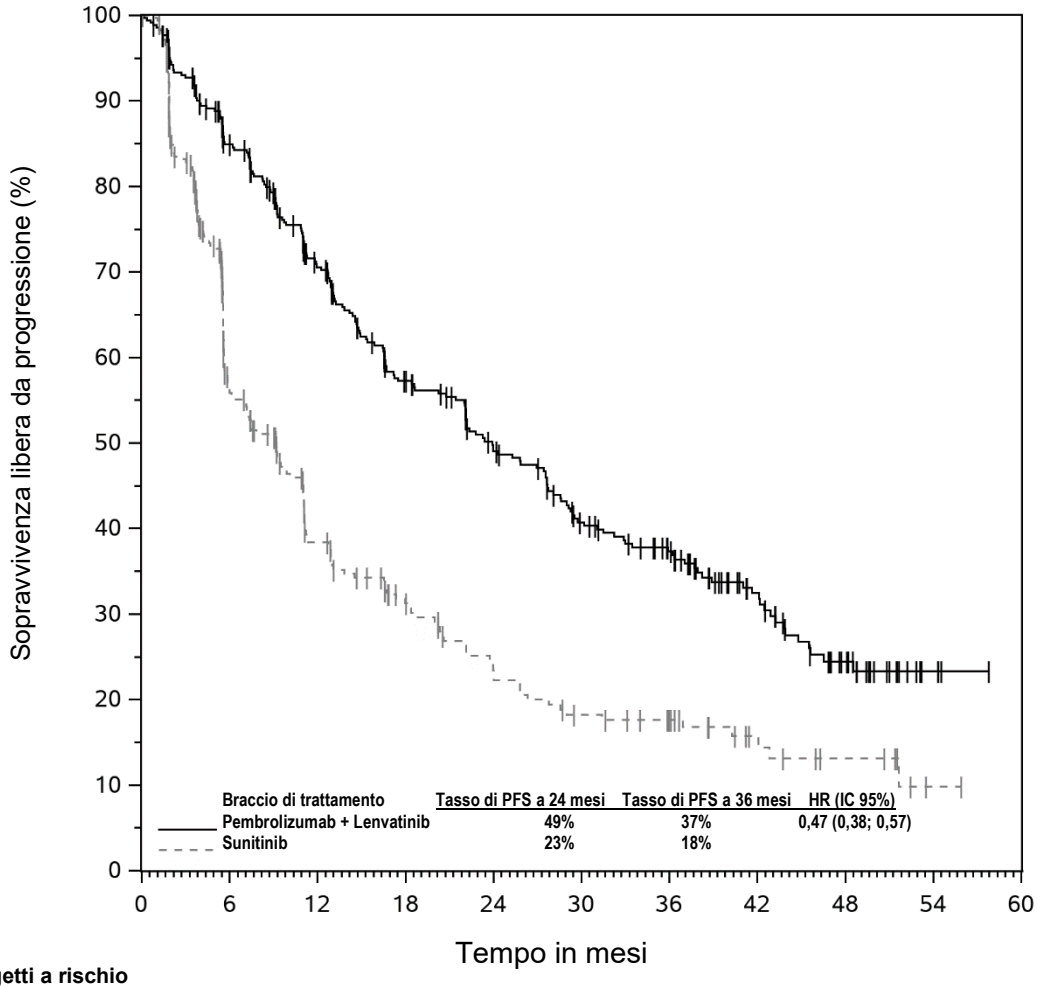
¶ P-value nominale bilaterale basato sul test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato. Alla precedente analisi finale pre-specificata dell'ORR (tempo di follow-up mediano di 17,3 mesi), è stata raggiunta una superiorità statisticamente significativa per l'ORR confrontando pembrolizumab e lenvatinib 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.

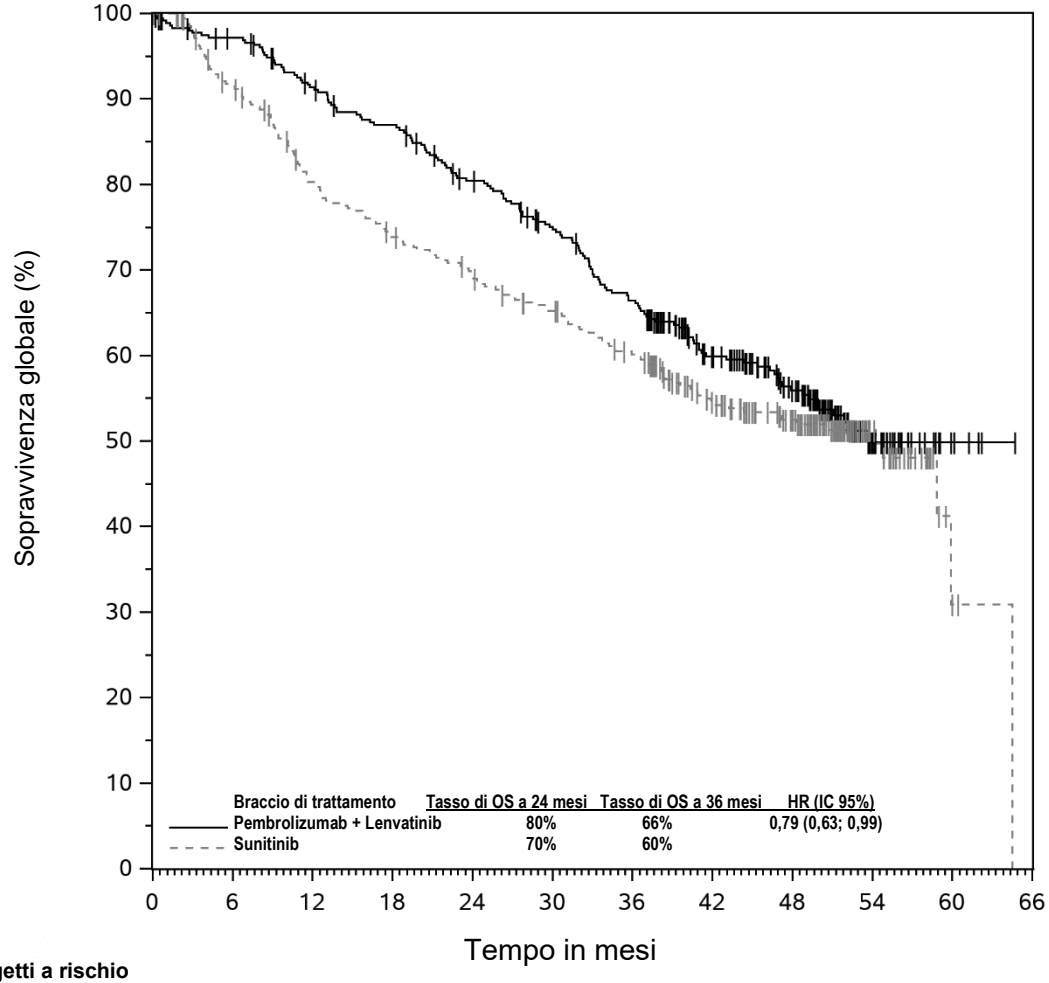
Figura 32: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-581 (CLEAR)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Figura 33: 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 38 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 38: 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.

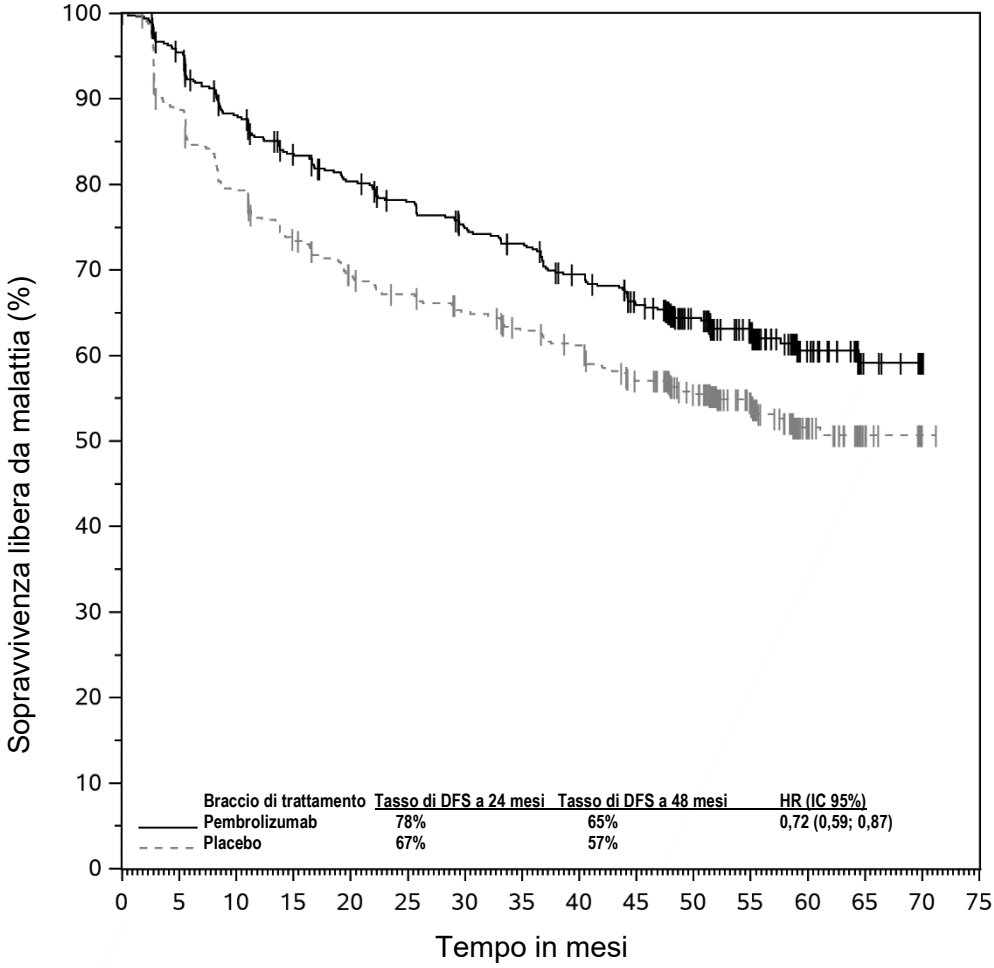
L'outcome primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) valutata dallo sperimentatore. Il principale outcome secondario era l'OS. Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della DFS e di OS nei pazienti randomizzati nel braccio 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 39 e le Figure 34 e 35 riassumono i risultati di efficacia con un tempo di follow-up mediano di 55,8 mesi.

Tabella 39: 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

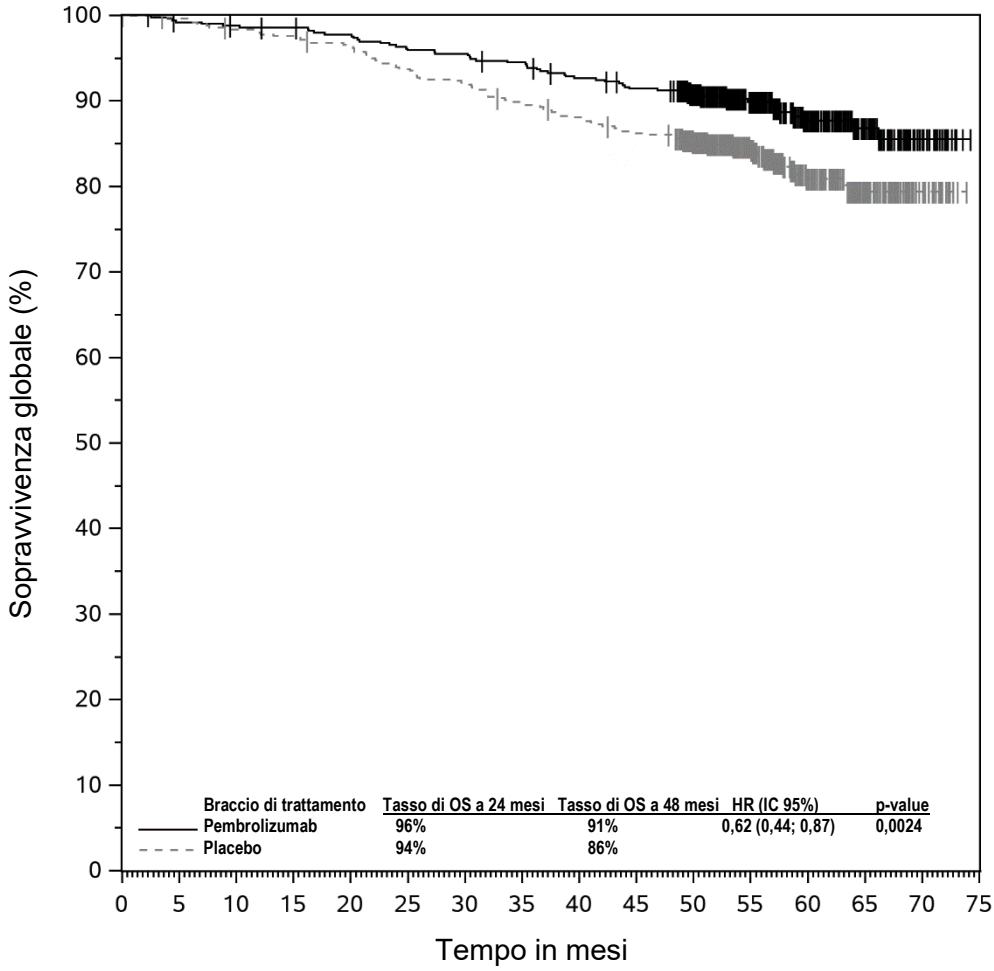
Figura 34: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattia per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-564 (popolazione *intent-to-treat*)



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

- FOLFIRI (irinotecan, leucovorin e FU) o FOLFIRI in associazione a bevacizumab o cetuximab: irinotecan 180 mg/m^2, leucovorin 400 mg/m^2 (o levoleucovorin 200 mg/m^2) e FU 400 mg/m^2 in bolo al Giorno 1, a seguire FU 2 400 mg/m^2 in 46-48 ore. Bevacizumab 5 mg/kg di peso corporeo al Giorno 1 o cetuximab 400 mg/m^2 alla prima infusione, a seguire 250 mg/m^2 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 40 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 36 e 37 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 40: 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 36: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-177 (popolazione *intent-to-treat*)

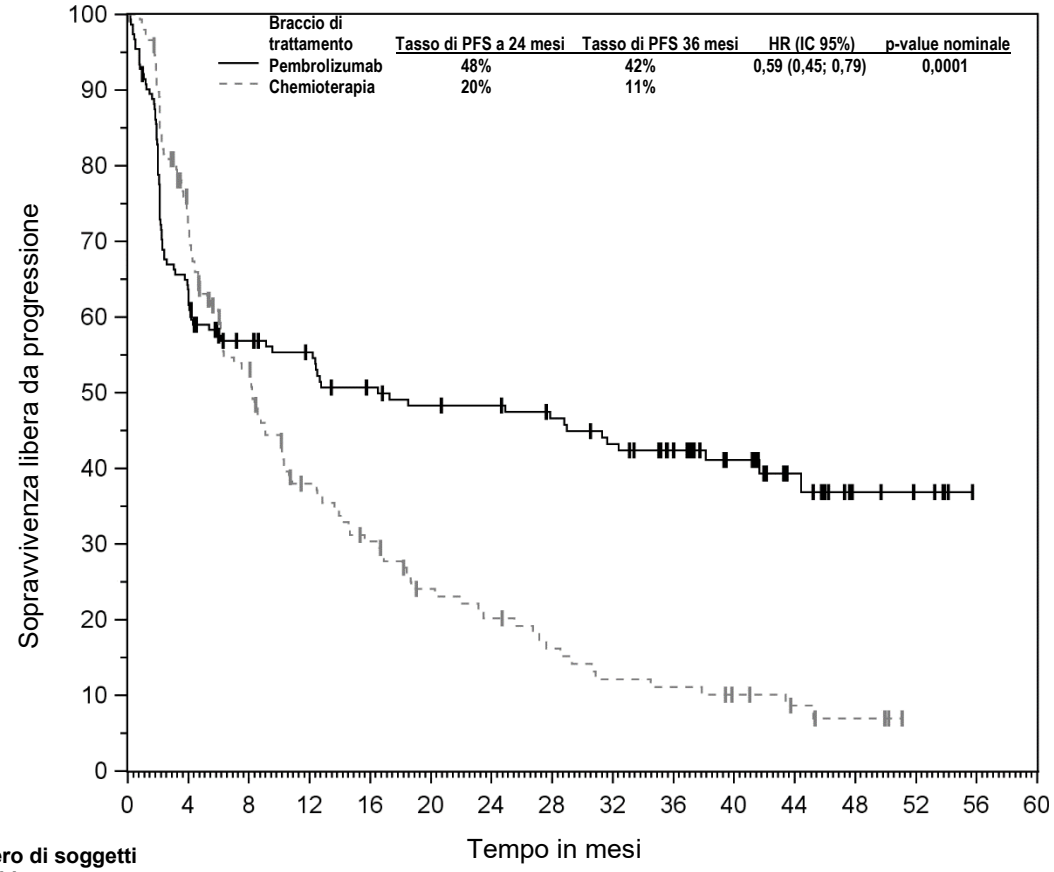
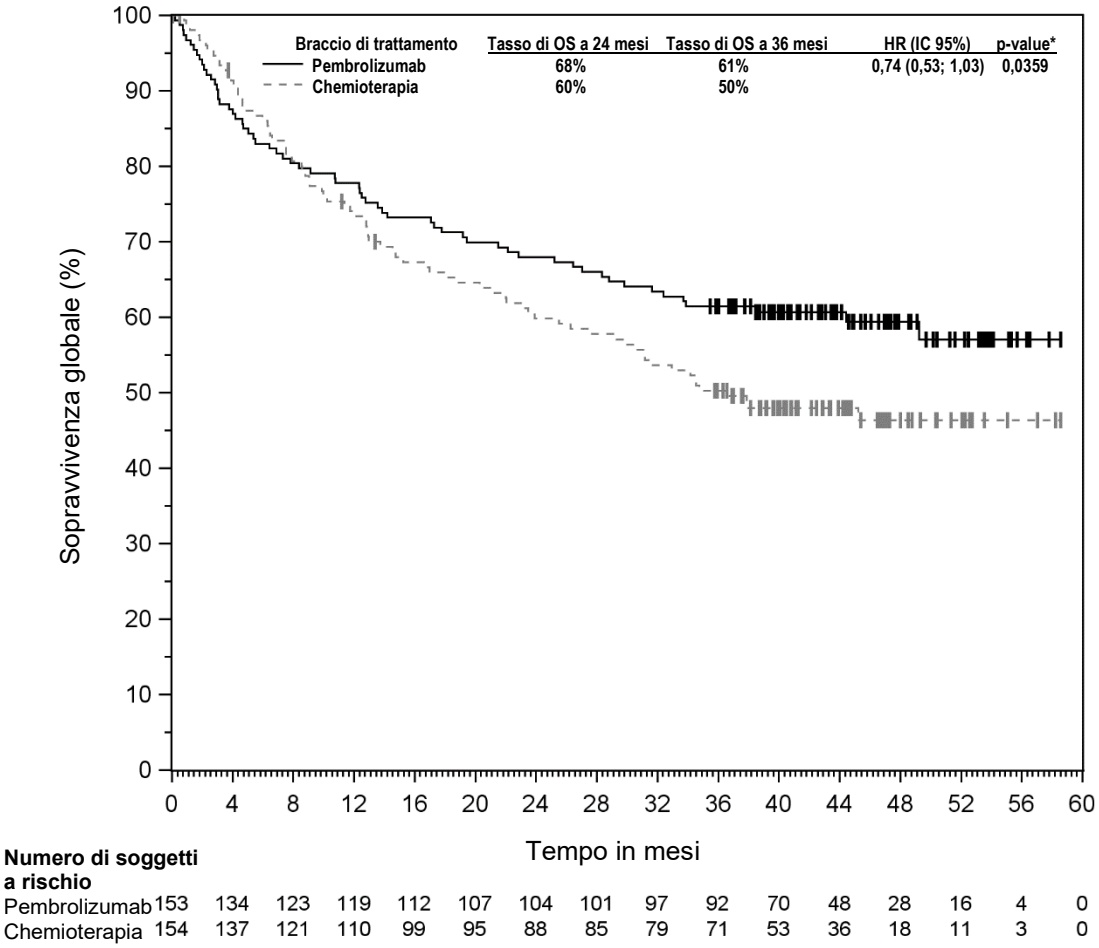


Figura 37: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-177 (popolazione *intent-to-treat*)



* 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 41 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 41: 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 355 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 51 pazienti con carcinoma gastrico erano: età mediana di 67 anni (range: da 41 a 89); 57% di età pari o superiore a 65 anni; 65% di sesso maschile, 63% di etnia bianca, 28% di etnia asiatica; e PS ECOG pari a 0 (45%) e 1 (55%). Tutti i pazienti avevano malattia M1. Il 45% dei pazienti aveva ricevuto 2 o più precedenti linee di terapia.

Le caratteristiche basali dei 27 pazienti con carcinoma dell'intestino tenue erano: età mediana di 58 anni (range: da 21 a 77); 33% di età pari o superiore a 65 anni; 63% di sesso maschile, 81% di etnia bianca, 11% di etnia asiatica; e PS ECOG pari a 0 (56%) e 1 (44%). Il 96% dei pazienti aveva malattia M1 e il 4% aveva malattia M0. Il 37% 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 21,9 mesi (range: da 1,5 a 64,0) per il carcinoma dell'endometrio, 13,9 (range: da 1,1 a 66,9) per il carcinoma gastrico, 29,1 (range: da 4,2 a 67,7) per il carcinoma dell'intestino tenue e 19,4 (range: da 1,1 a 60,8) per il carcinoma delle vie biliari. Nella Tabella 42 sono riassunti i risultati di efficacia.

Tabella 42: risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-158

Endpoint	**Carcinoma dell'endometrio n=83**	**Carcinoma gastrico n=51**	**Carcinoma dell'intestino tenue n=27**	**Carcinoma delle vie biliari n=22**
Tasso di risposta obiettiva*				
ORR % (IC 95%)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)
Risposta completa	16%	14%	15%	14%
Risposta parziale	35%	24%	41%	27%
Durata della risposta*				
Mediana in mesi (range)	NR (2,9; 60,4+)	NR (6,2; 63,0+)	NR (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% con durata ≥ 12 mesi#	85%	90%	93%	89%
% con durata ≥ 36 mesi#	60%	81%	73%	42%

* 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

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/m^2 e.v. al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane per un massimo di sei cicli e 5-FU 800 mg/m^2 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/m^2 e.v. al Giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane per un massimo di sei cicli e 5-FU 800 mg/m^2 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 43 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 38 e 39 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'OS e la PFS.

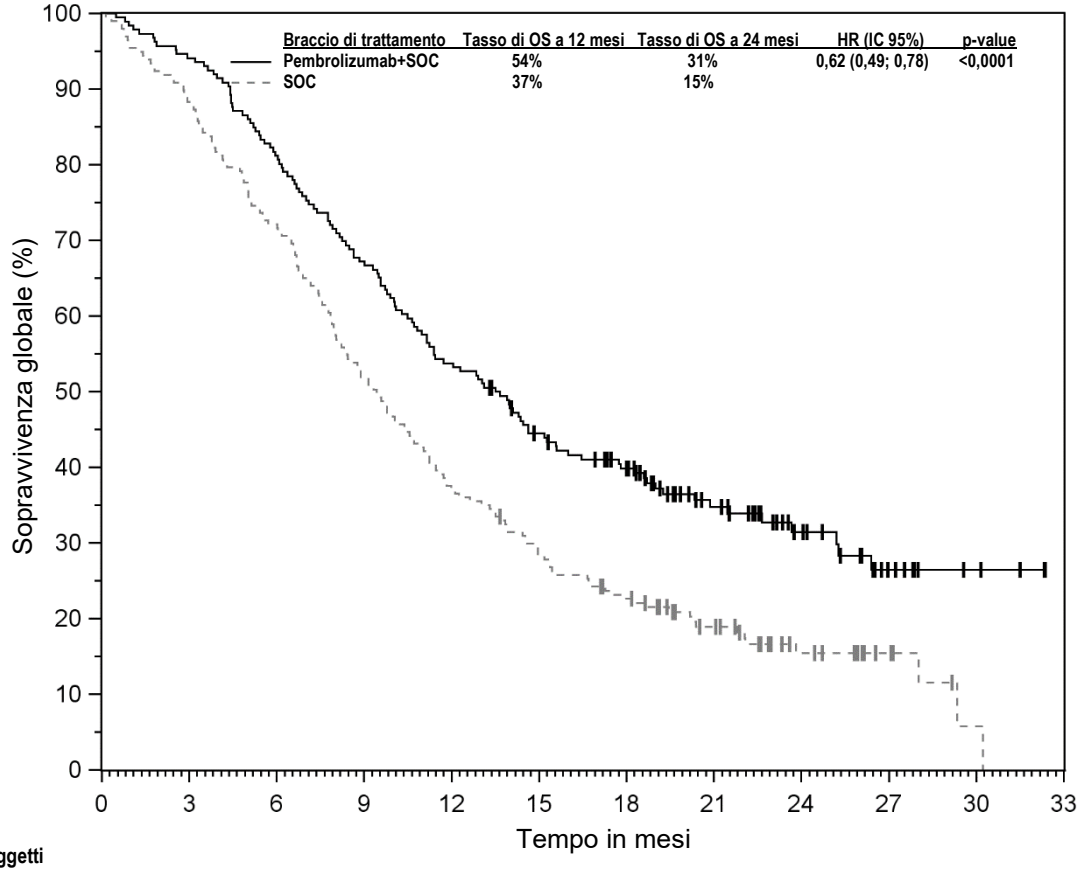
Tabella 43: Risultati di efficacia di pembrolizumab più chemioterapia nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)

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¶,Þ		
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
Þ Migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

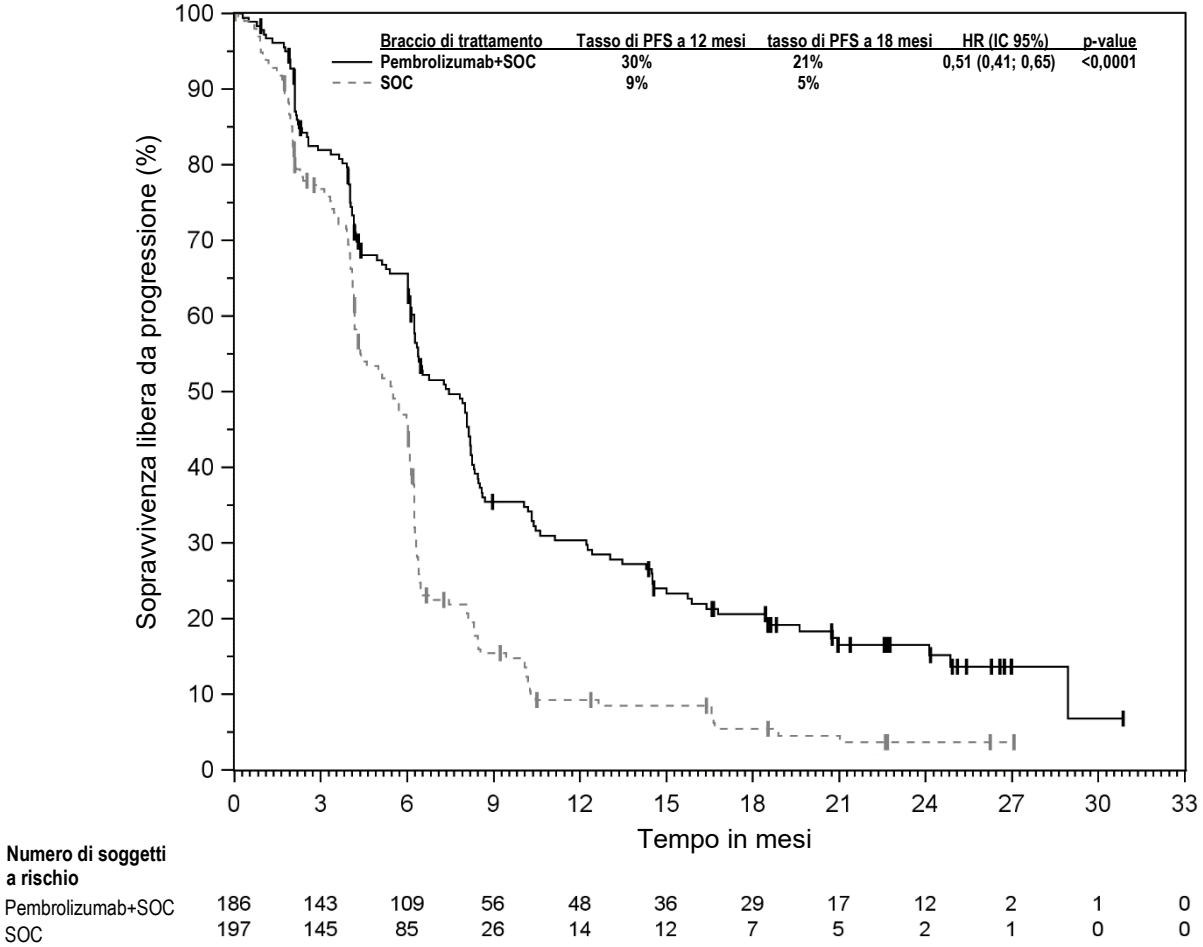
Un totale di 32 pazienti di età ≥ 75 anni è stato arruolato nello studio KEYNOTE-590 per PD-L1 CPS ≥ 10 (18 nell'associazione pembrolizumab e 14 nel controllo). I dati di efficacia di pembrolizumab in associazione a chemioterapia sono troppi limitati in questa popolazione di pazienti.

Figura 38: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-590 con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)



Numero di soggetti a rischio												
Pembrolizumab+SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

Figura 39: 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 per questo 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 (somministrato 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
      o 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/m^2 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/m^2 **o** epirubicina 90 mg/m^2 ogni 3 settimane al Giorno 1 dei cicli 5-8 del regime di trattamento **e**
  - Ciclofosfamide 600 mg/m^2 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 44 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 40 e 41 mostrano le curve di Kaplan-Meier per l'EFS e l'OS.

Tabella 44: 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	123 (15,7%)	93 (23,8%)
Hazard ratio (IC 95%)¶	0,65 (0,51; 0,83)	
OSÞ	**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

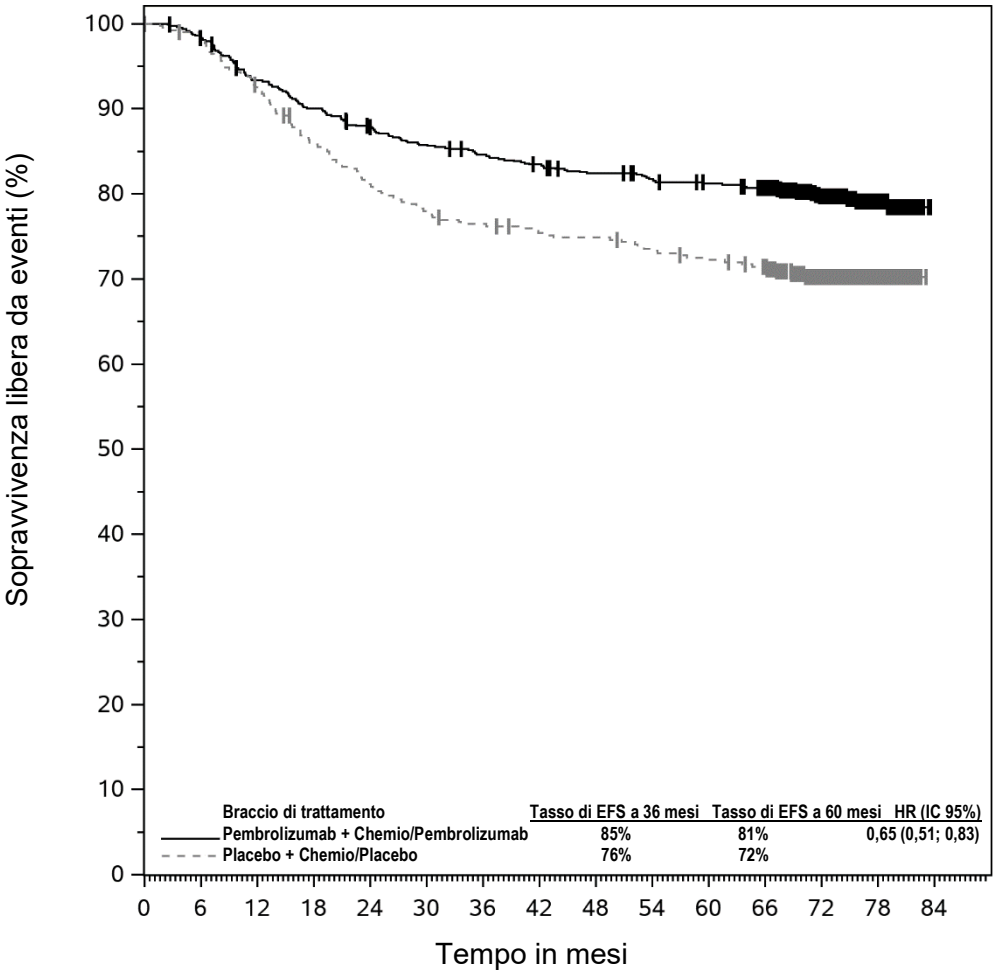
‡ P-value unilaterale per il test. H0: differenza in % = 0 versus H1: differenza in % > 0

¶ 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

Þ 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

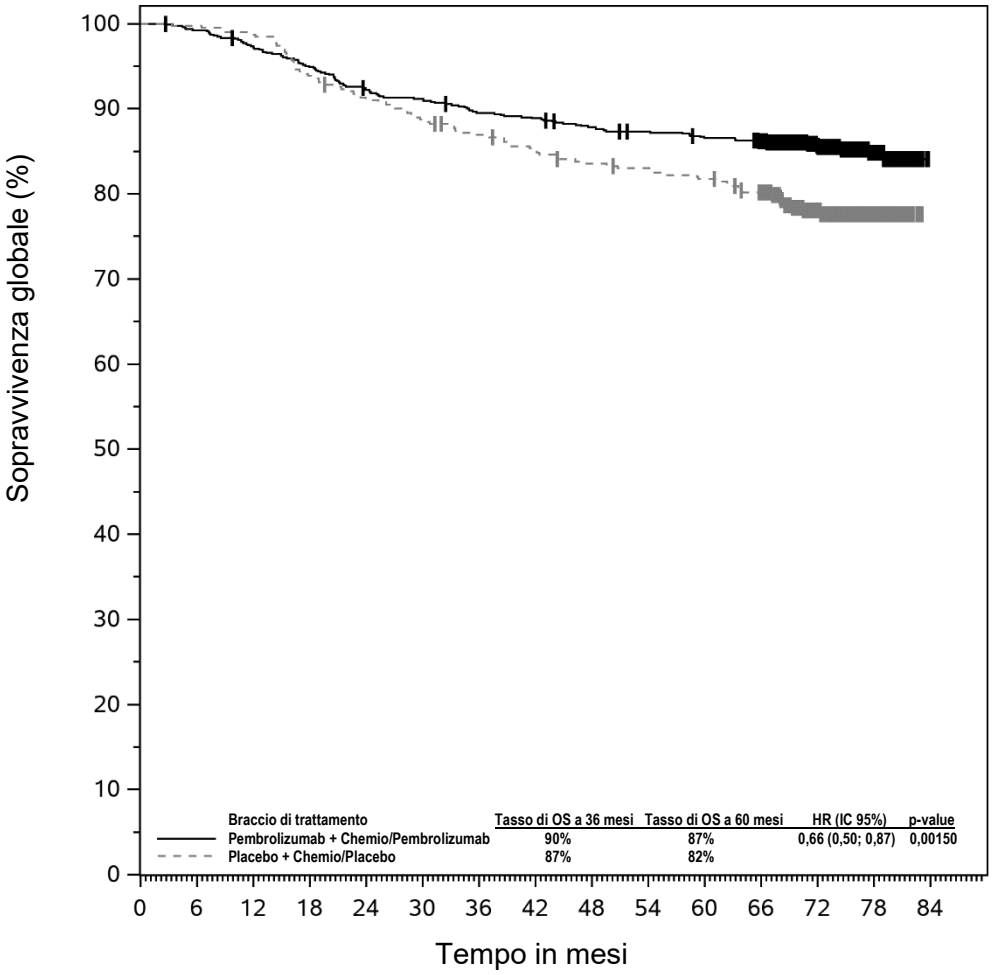
Figura 40: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-522 (popolazione *intent-to-treat*)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemio/Pembrolizumab	784	769	728	702	681	665	654	644	633	625	618	602	409	164	0
Placebo + Chemio/Placebo	390	382	358	330	312	300	293	287	285	278	273	264	178	76	0

Figura 41: 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/m^2 ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o paclitaxel 90 mg/m^2 ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o gemcitabina 1 000 mg/m^2 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/m^2 ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o paclitaxel 90 mg/m^2 ai Giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni, o gemcitabina 1 000 mg/m^2 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 45 sono riassunti i principali risultati di efficacia e le Figure 42 e 43 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 45: 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)

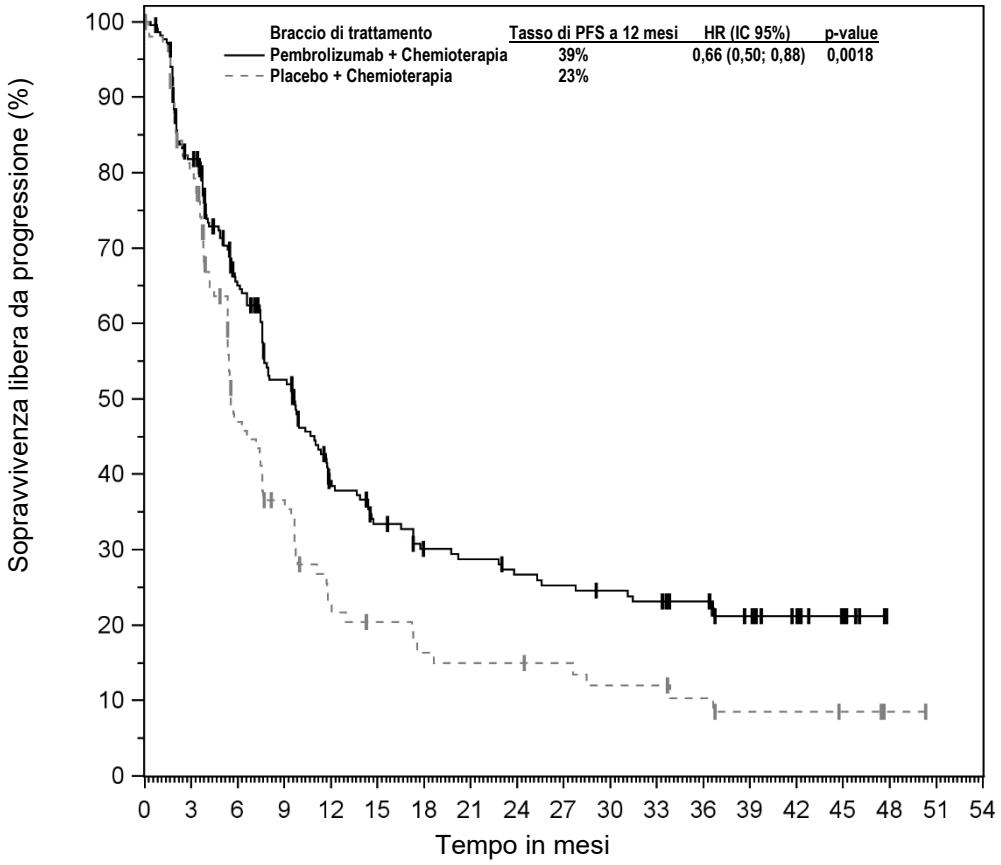
§ P-value nominale in base al log-rank test stratificato per chemioterapia dello studio (taxano vs. gemcitabina e carboplatino) e precedente trattamento con la stessa classe di chemioterapici nel *setting* neoadiuvante (sì vs. no). All'analisi *ad interim* pre-specificata della PFS (tempo di follow-up 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

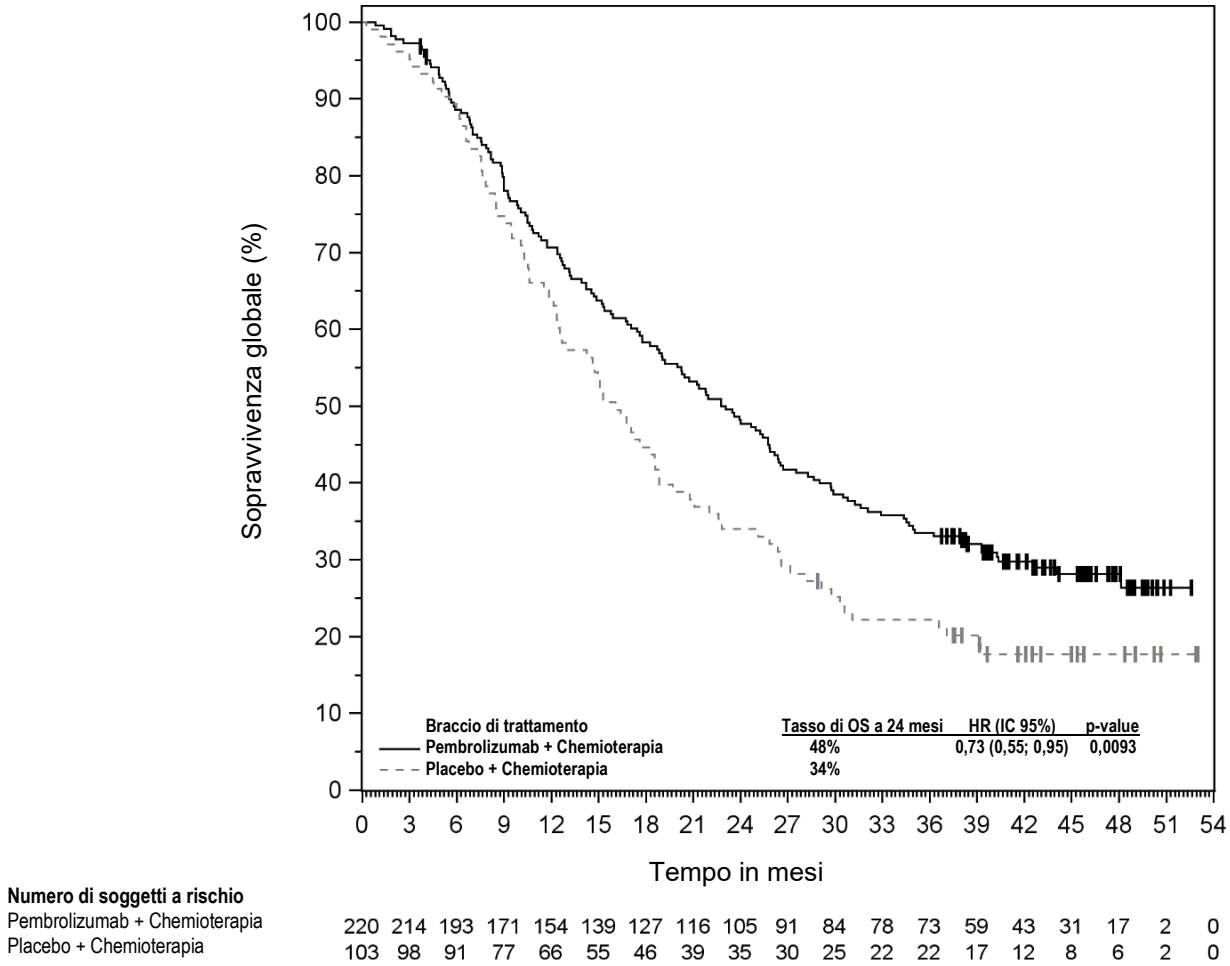
Figura 42: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-355 in pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 10)



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + Chemioterapia	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + Chemioterapia	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

Figura 43: 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/m^2 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/m^2 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 endometrioide (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 endometrioide (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).

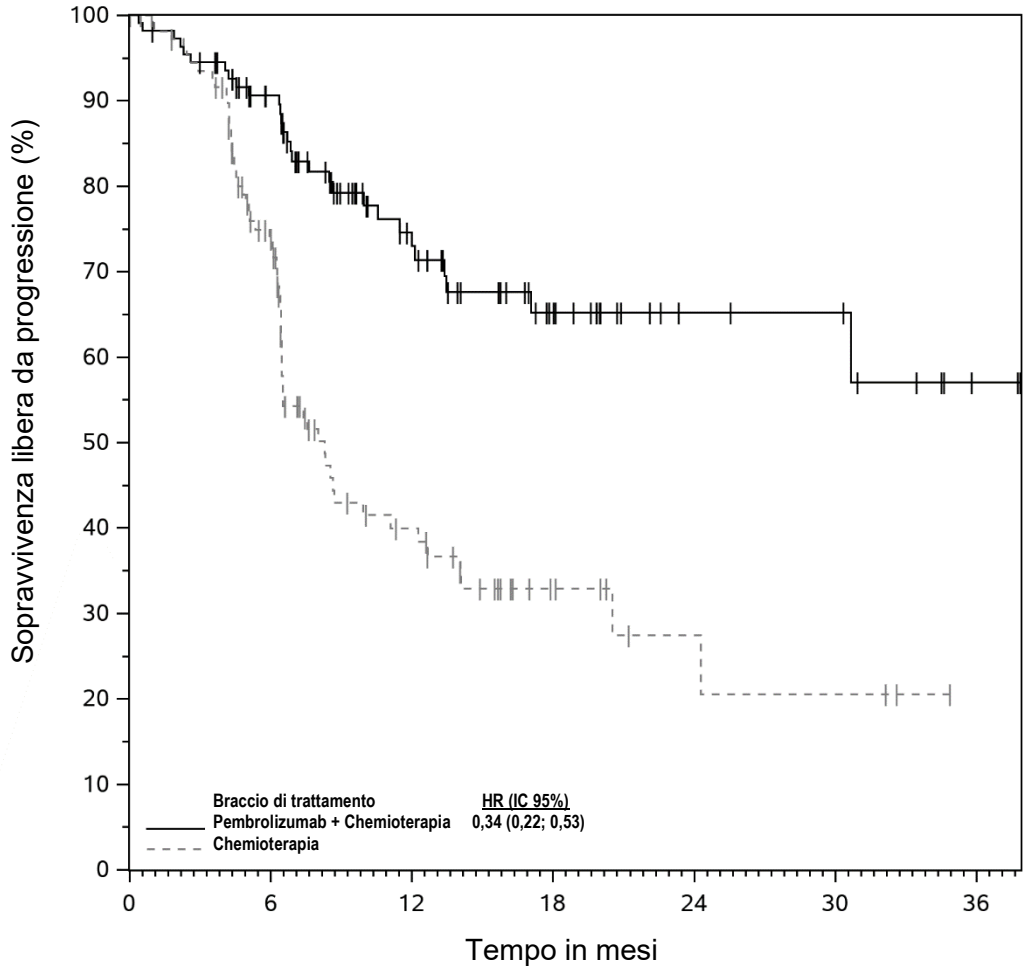
L'outcome primario di efficacia era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1 nelle popolazioni dMMR e pMMR. Gli outcome secondari di efficacia comprendevano l'OS, l'ORR e la durata della risposta nelle popolazioni dMMR e pMMR. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente 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 46 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 44 e 45.

Tabella 46: 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+)

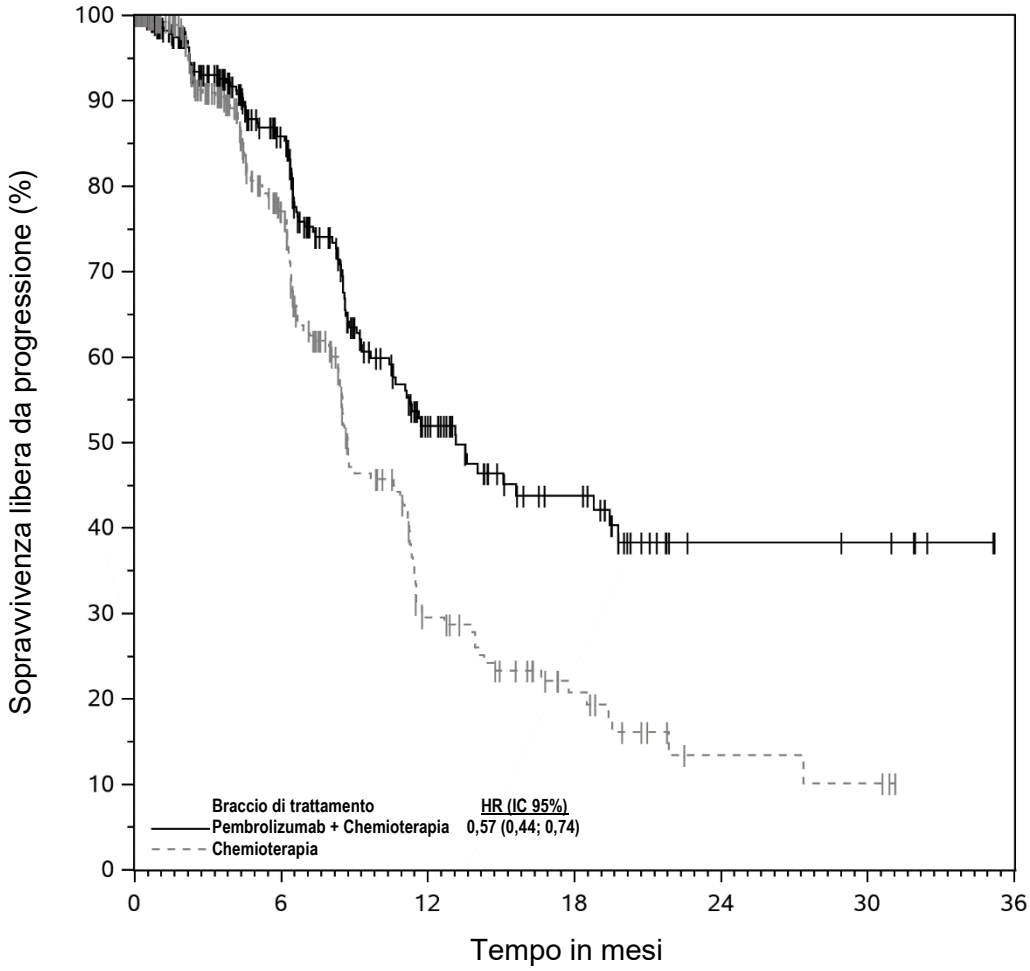
* Chemioterapia (paclitaxel e carboplatino)
† In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato
‡ P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato (rispetto al limite alfa di 0,00207 per dMMR e di 0,00116 per pMMR)
¶ Risposta: migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale
NR = non raggiunto

Figura 44: 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 45: 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/m^2 ogni 3 settimane o paclitaxel 80 mg/m^2 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 endometrioide (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 ricevuto 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 47 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 46 e 47.

Tabella 47: 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[Þ]	< 0,0001	
PFS[ß]		
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[ß]		
ORR§ % (IC 95%)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Risposta completa	7%	3%
Risposta parziale	25%	12%
p-value¶	< 0,0001	
Durata della risposta[ß]		
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

Þ 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)

ß All'analisi *ad interim* pre-specificata

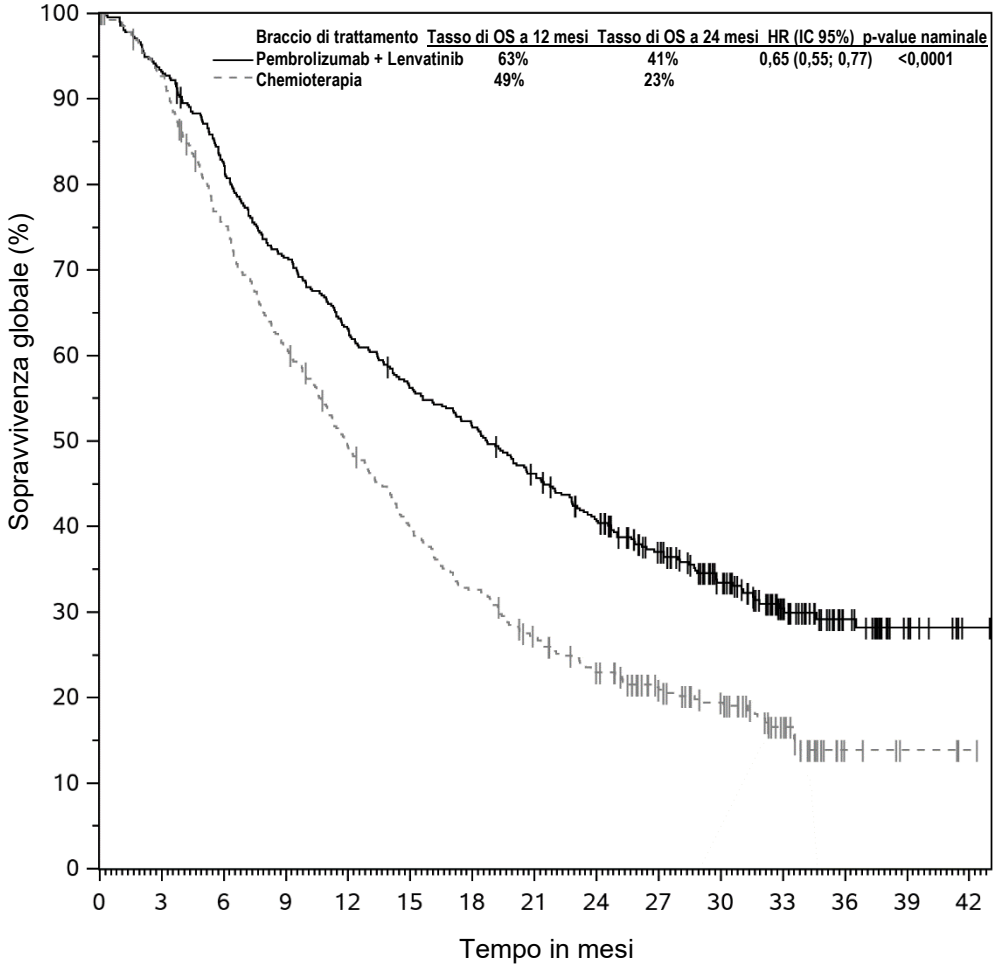
‡ P-value unilaterale in base al log-rank test stratificato

§ 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

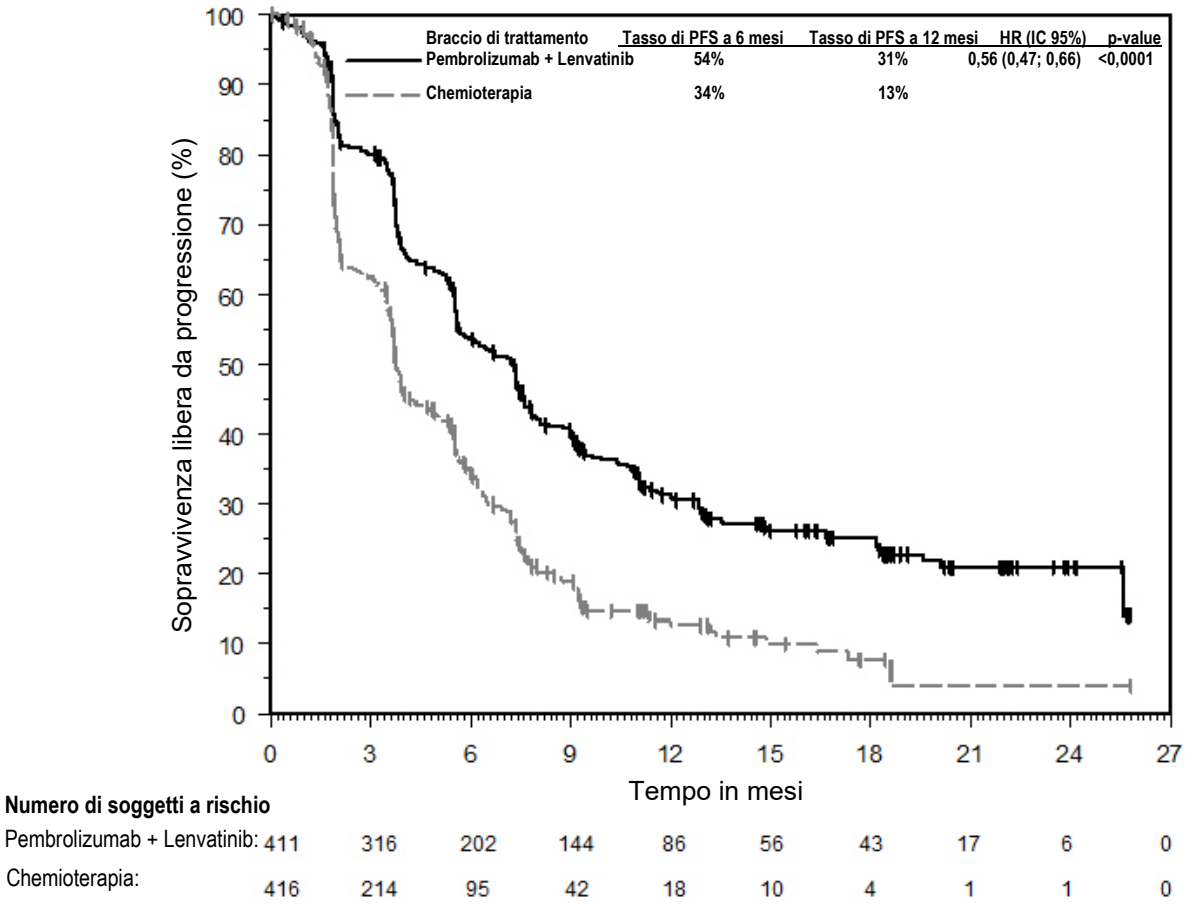
Figura 46: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-775 (popolazione intent-to-treat)



Numero di sogetti 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 47: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-775 (popolazione intent-to-treat)



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/m^2 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/m^2 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.

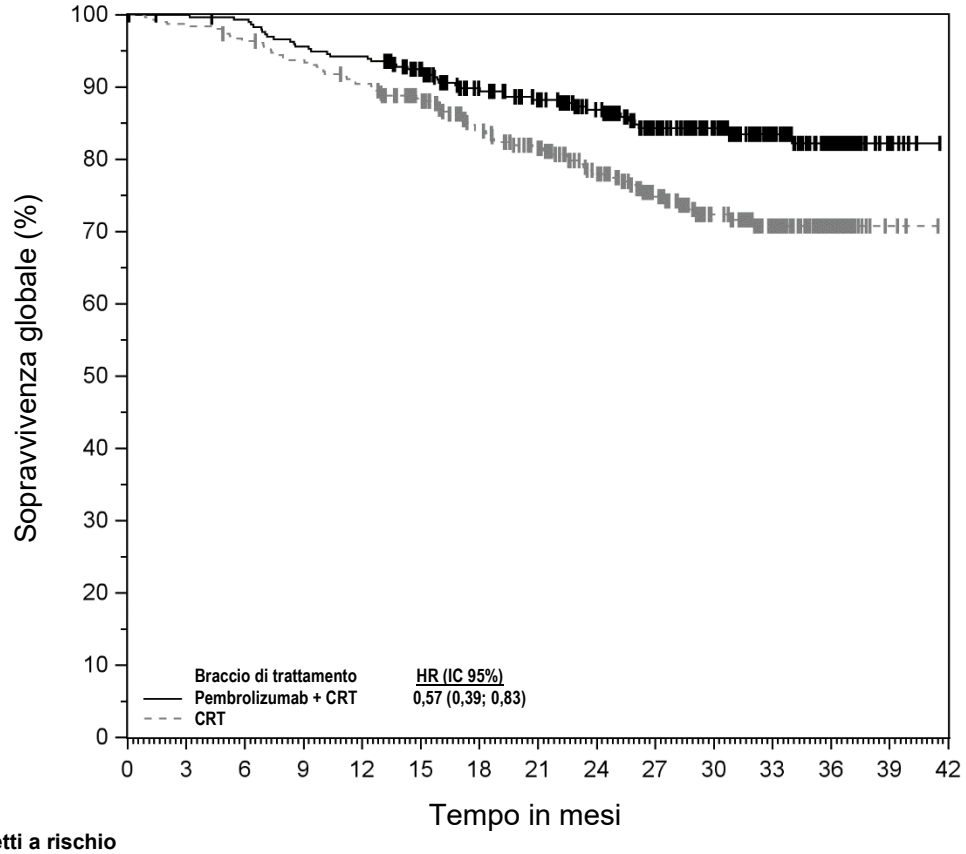
Gli outcome primari di efficacia erano la PFS (valutata dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1 o conferma istopatologica) e l'OS. Lo studio ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi della PFS [0,70 (IC 95% 0,55, 0,89; p-value 0,0020)] alla prima analisi *ad interim* pre-specificata e di OS [0,67 (IC 95% 0,50, 0,90; p-value 0,0040)] alla seconda analisi *ad interim* pre-specificata nella popolazione globale per i pazienti randomizzati a ricevere pembrolizumab con CRT rispetto a placebo con CRT. Nella Tabella 48 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 48 e 49.

Tabella 48: 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

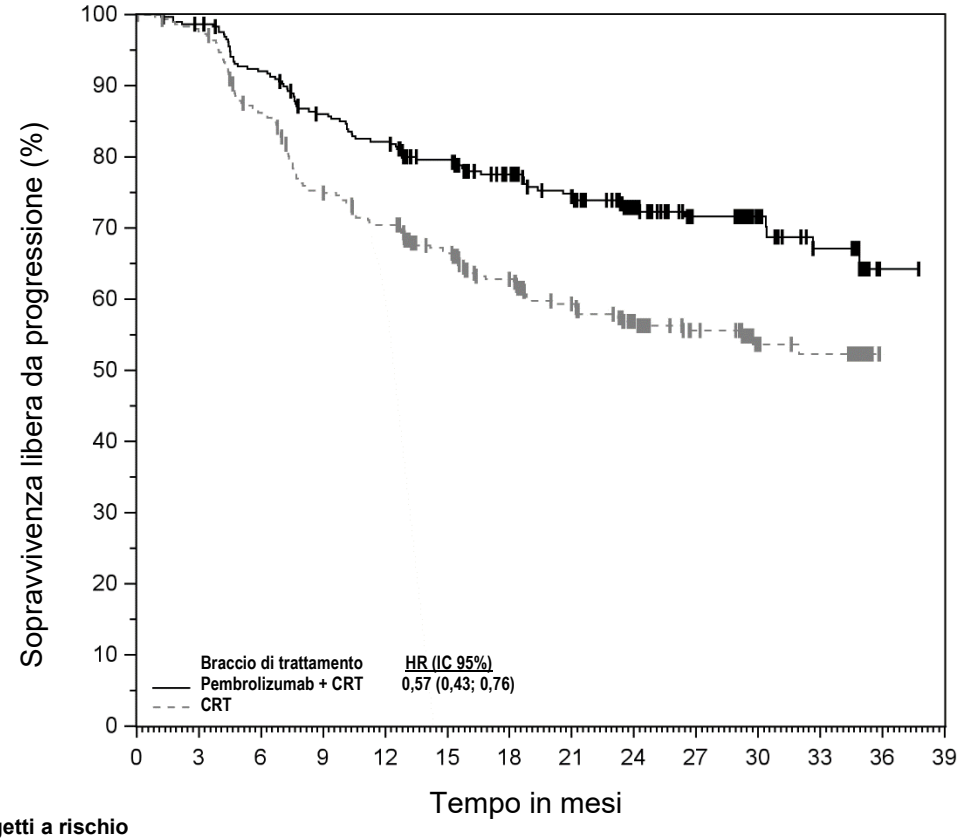
Figura 48: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-A18 per i pazienti con carcinoma della cervice allo Stadio III - IVA secondo FIGO 2014



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + CRT	296	294	291	280	276	254	227	207	184	149	115	77	38	7	0
CRT	305	301	293	284	273	250	216	196	167	134	100	66	28	3	0

Figure 49: 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



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + CRT	296	285	264	243	232	205	180	160	127	101	53	41	1	0
CRT	305	292	254	218	202	177	149	128	93	78	41	37	0	0

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/m^2 + cisplatino 50 mg/m^2

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

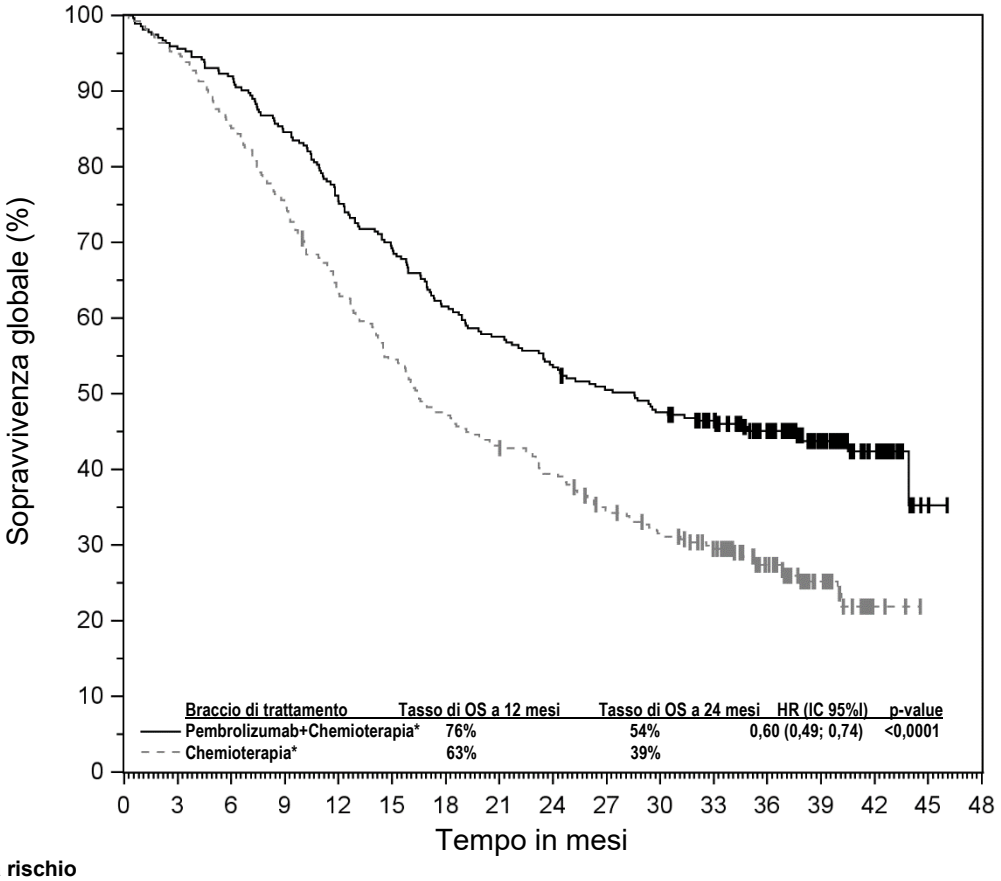
Gli outcome primari di efficacia erano l'OS e la PFS valutate dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta valutati dallo sperimentatore utilizzando i criteri RECIST v1.1. Ad un'analisi *ad interi*m pre-specificata, 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 49 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 50 e 51.

Tabella 49: 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 50: 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

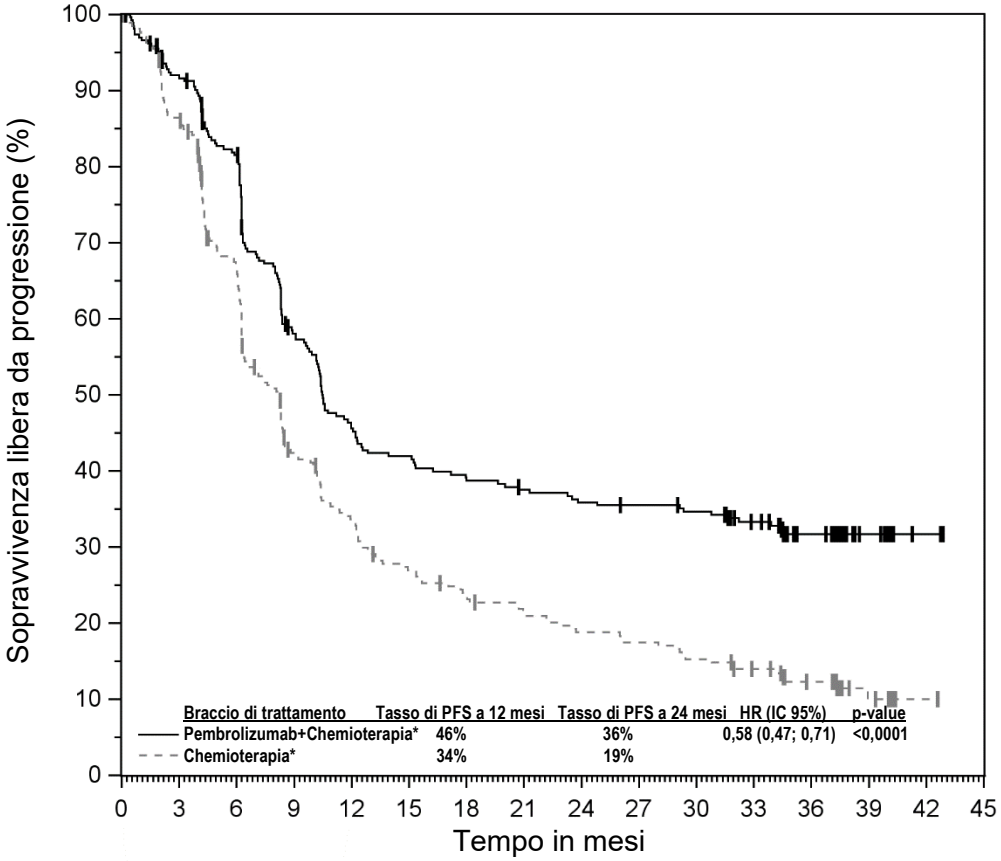


Numero di soggetti a rischio

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 51: 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/m^2 per un massimo di 6 cicli e 5-FU 800 mg/m^2/giorno per 5 giorni (FP) oppure

oxaliplatino 130 mg/m^2 fino a 6-8 cicli e capecitabina 1 000 mg/m^2 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/m^2 per un massimo di 6 cicli e 5-FU 800 mg/m^2/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m^2 fino a 6-8 cicli e capecitabina 1 000 mg/m^2 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 50 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 52 e 53.

Tabella 50: 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

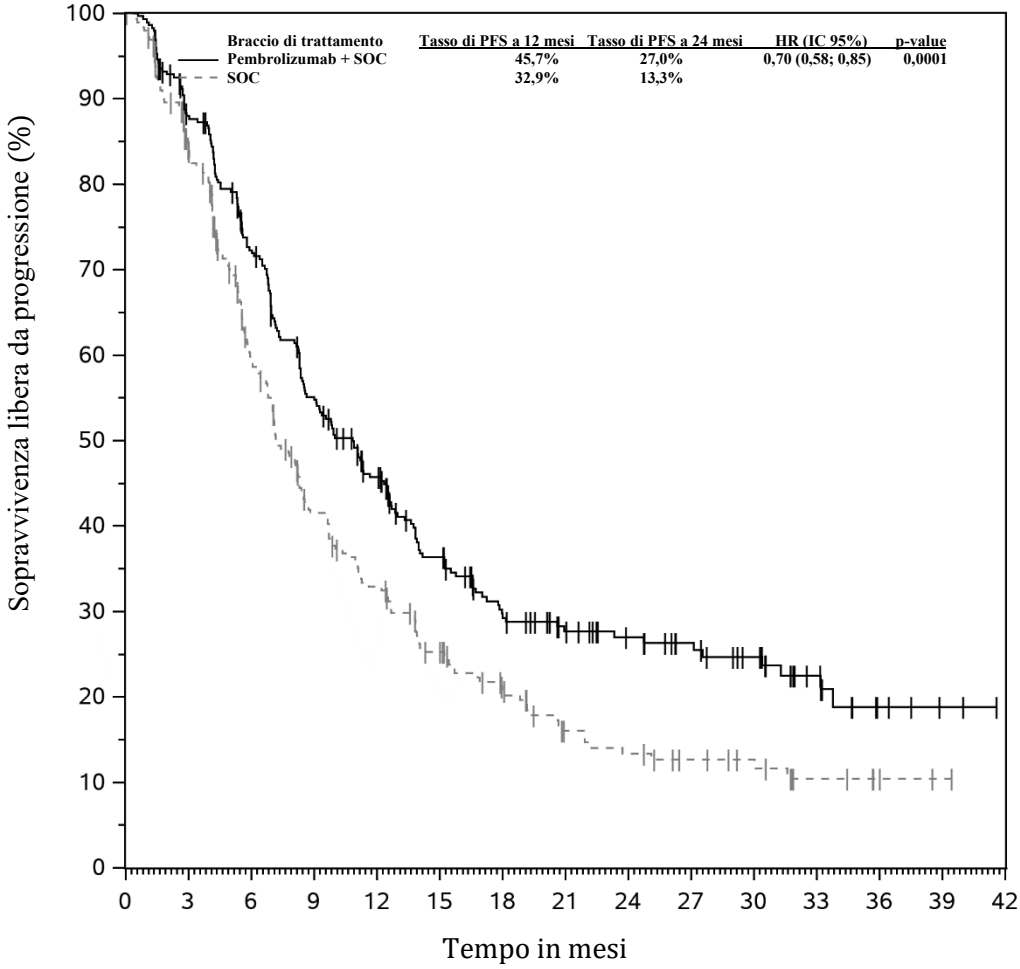
† P-value nominale in base al log-rank test non stratificato; nessun test formale è stato eseguito nei pazienti con espressione di PD-L1(CPS ≥ 1)

‡ 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

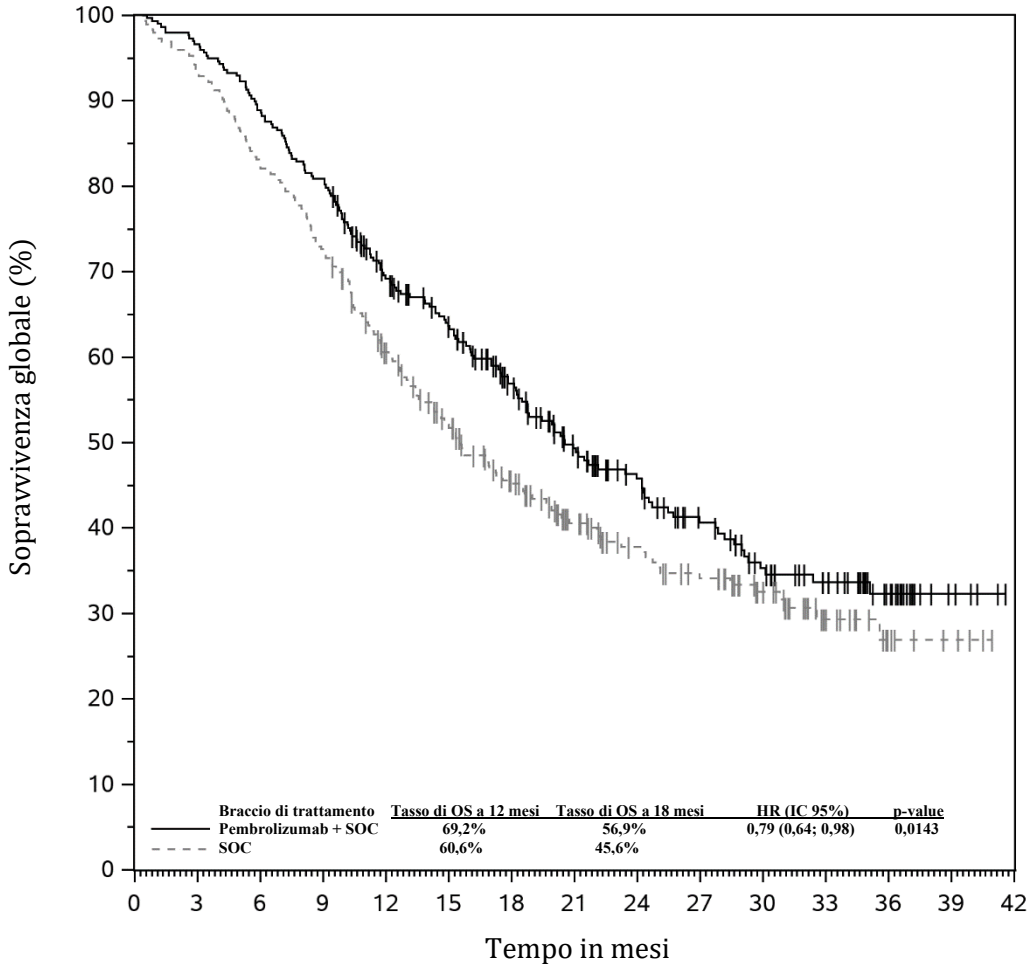
Figura 52: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-811



Numero di soggetti a rischio

Pembrolizumab + SOC	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
SOC	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

Figura 53: 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/m^2 e 5-FU 800 mg/m^2/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m^2 e capecitabina 1 000 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX) fino a un massino 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/m^2 e 5-FU 800 mg/m^2/giorno per 5 giorni (FP) oppure oxaliplatino 130 mg/m^2 e capecitabina 1 000 mg/m^2 due volte al giorno per 14 giorni (CAPOX) fino a un massino 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.

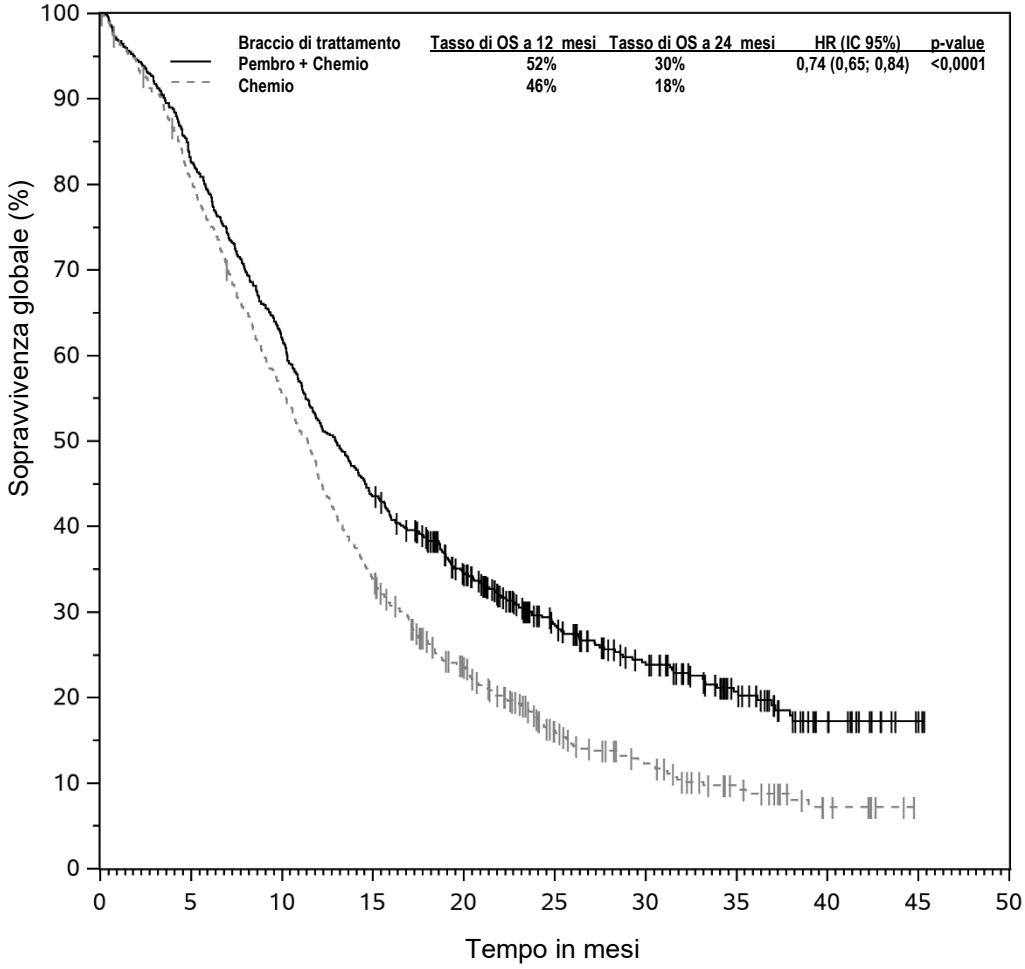
Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di OS (HR 0,78; IC 95% 0,70, 0,87; p-value < 0,0001), della PFS (HR 0,76; IC 95% 0,67, 0,85; p-Value < 0,0001) e dell'ORR (51% [IC 95% 47,7, 54,8] vs 42% [IC 95% 38,5, 45,5]; p-value 0,00009) nei pazienti randomizzati nel braccio 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 51 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 54 e 55.

Tabella 51: Risultati di efficacia dello studio KEYNOTE-859 nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 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 ≥ 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

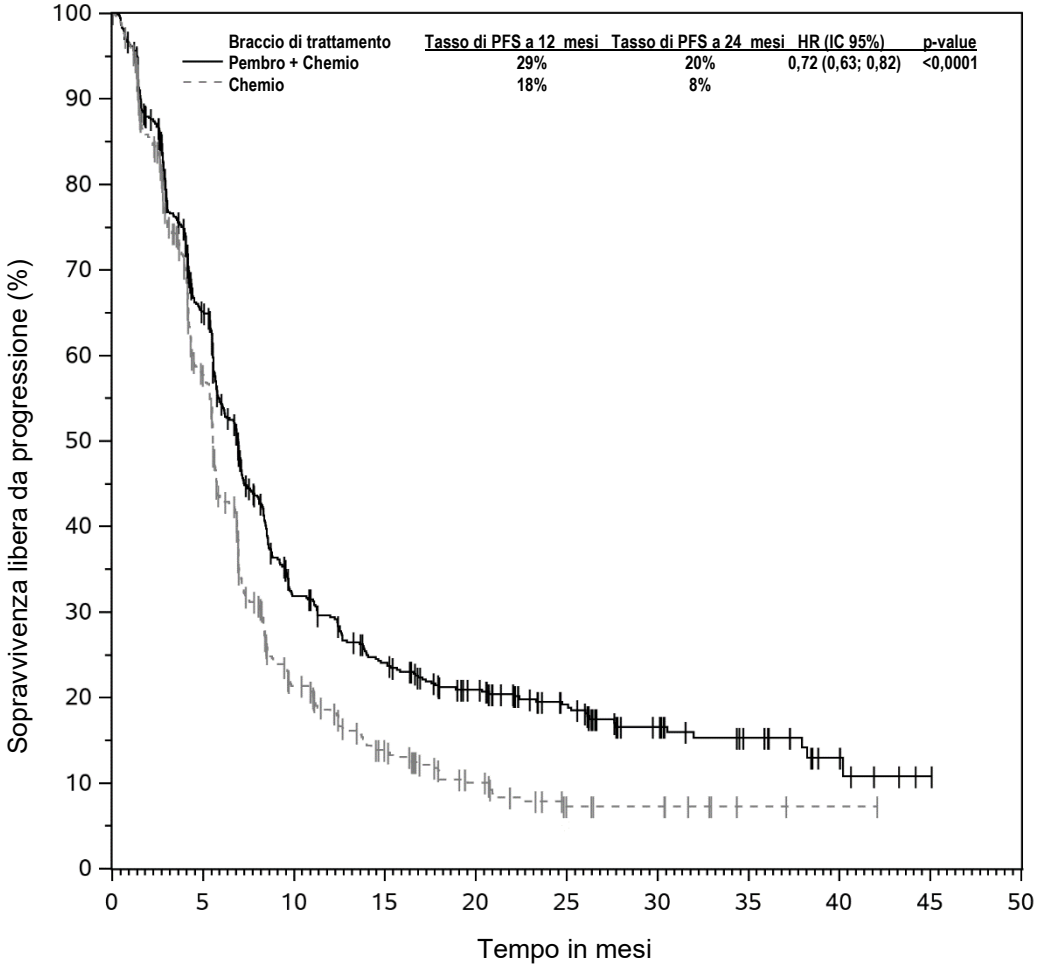
Figura 54: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nei pazienti con espressione di PD-L1 (CPS ≥ 1) nello studio KEYNOTE-859



Numero di soggetti a rischio

Pembro + Chemio	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Chemio	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

Figura 55: 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



Numero di soggetti a rischio

Pembro + Chemio	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Chemio	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

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 52).

Tabella 52: 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 (≤ 1,5 x ULN o bilirubina diretta ≤ ULN per i partecipanti con livelli di bilirubina totale > 1,5 x 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/m^2 e cisplatino 25 mg/m^2 al Giorno 1 e Giorno 8 ogni 3 settimane
- Placebo al Giorno 1 più gemcitabina 1 000 mg/m^2 e cisplatino 25 mg/m^2 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 53 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 56 e 57.

Tabella 53: 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$^{\alpha}$	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

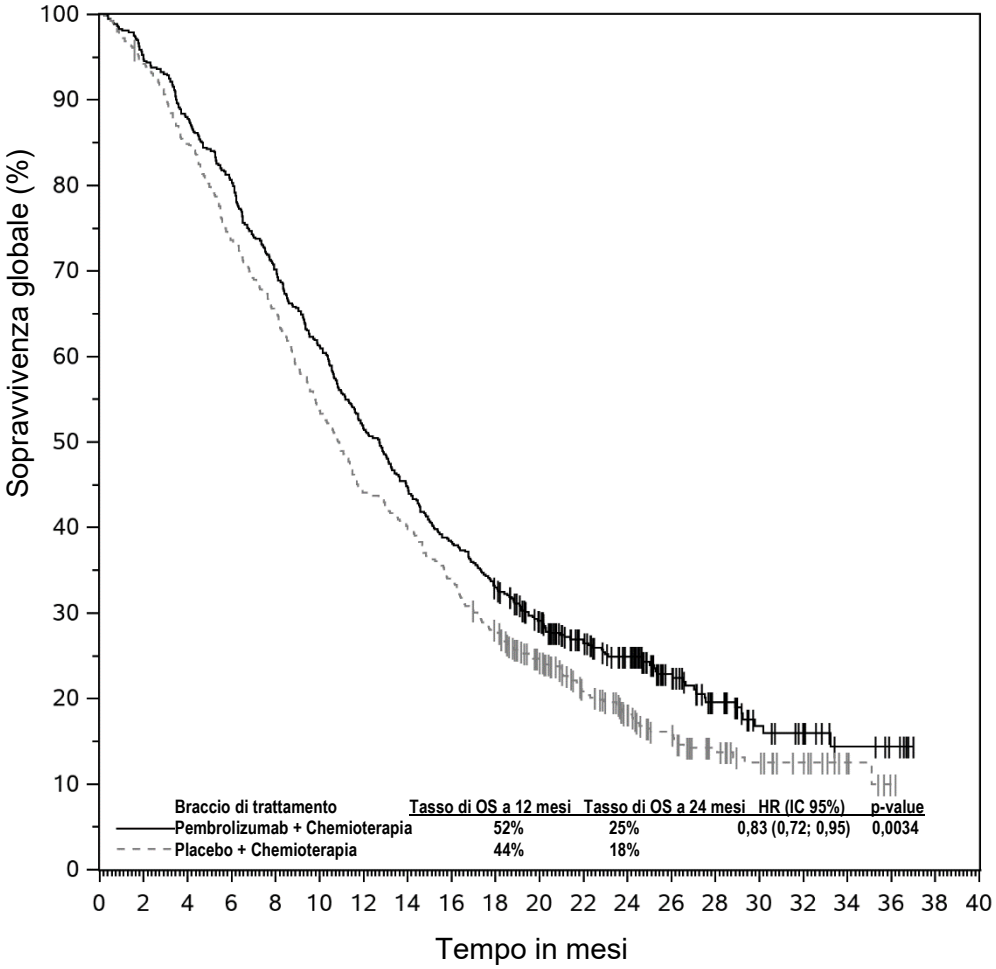
‡ P-value unilaterale in base al log rank test stratificato. Il risultato della PFS non ha soddisfatto il livello di significatività unilaterale pre-specificata di 0,0125

$^{\alpha}$ 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

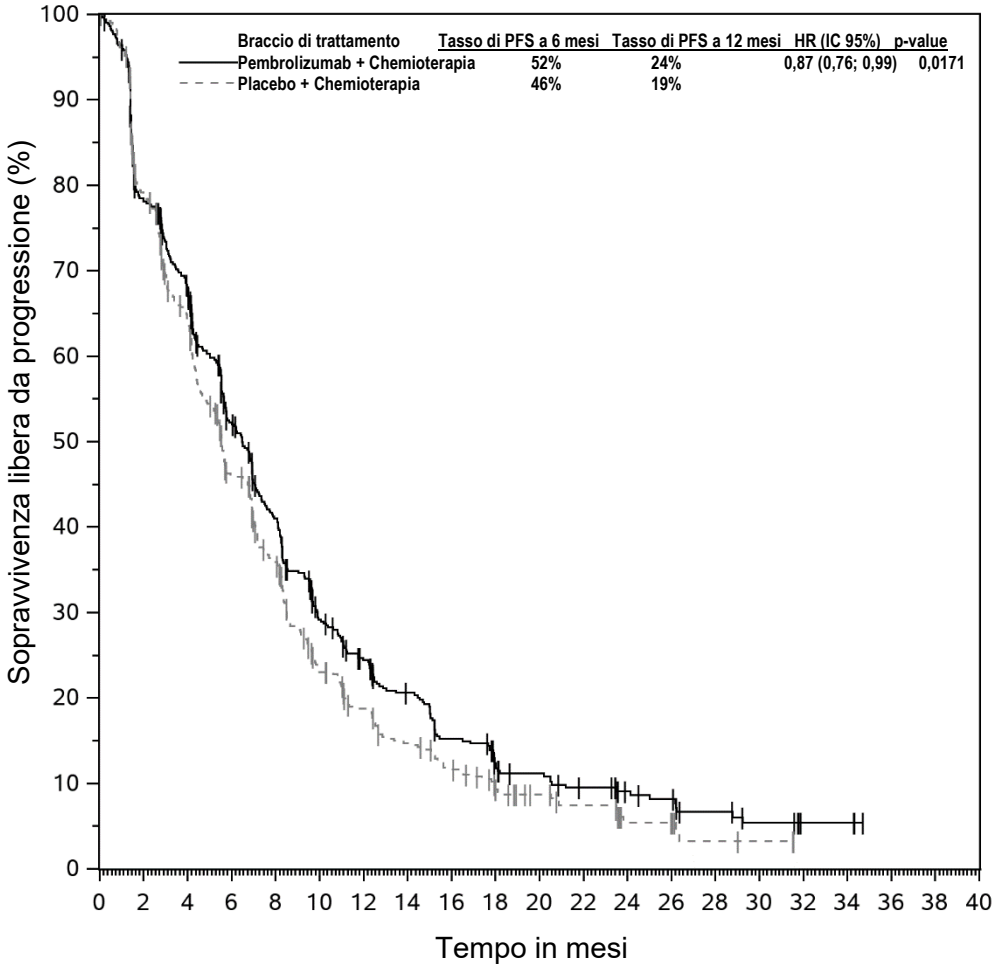
Figura 56: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-966
(popolazione *intent-to-treat*)



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



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 clearence 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_{min}) 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 ($AUC_{0\text{-}3\ settimane}$) 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_{min} 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 similare 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 cloroidrato 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

19 giugno 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.