

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KEYTRUDA 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino di polvere contiene 50 mg di pembrolizumab.

Dopo ricostituzione, 1 mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione stabilizzante di sequenza nella regione Fc) anti PD-1 (programmed cell death-1) 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**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.

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

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

KEYTRUDA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV.

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.

#### 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 per i pazienti con NSCLC

I pazienti con NSCLC devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermata mediante un test opportuno (vedere paragrafo 5.1).

##### Posologia

KEYTRUDA deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

La dose raccomandata di KEYTRUDA è di:

- 200 mg per NSCLC non precedentemente trattato con chemioterapia, cHL o per carcinoma uroteliale.
- 2 mg/kg per NSCLC precedentemente trattato con chemioterapia o per melanoma.

I pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Sono state osservate risposte atipiche (cioè un aumento transitorio iniziale 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.

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

**Tabella 1: Modifiche del trattamento raccomandate per KEYTRUDA**

Reazioni avverse immuno-correlate	Severità	Modifica del trattamento
Polmonite	Grado 2	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 3 o 4 o ricorrente di Grado 2	Interrompere definitivamente
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
Nefrite	Grado 2 con creatinina da > 1,5 a ≤ 3 volte il limite superiore della norma (LSN)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado ≥ 3 con creatinina > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente

<b>Reazioni avverse immuno-correlate</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifica del trattamento</b>
Endocrinopatie	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 $\geq$ 3	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1* Per i pazienti con endocrinopatia di Grado 3 o di Grado 4 che è migliorata fino al raggiungimento del Grado 2 o più basso ed è controllata con terapia ormonale sostitutiva, se indicato, può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con pembrolizumab dopo graduale riduzione dei corticosteroidi, se necessario. Altrimenti il trattamento deve essere interrotto. L'ipotiroidismo può essere gestito con terapia sostitutiva senza interruzione del trattamento.
Epatite	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 $\geq$ 3 con AST o ALT > 5 volte il LSN o bilirubina totale > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
	In caso di metastasi epatiche con aumento di Grado 2 al basale, dei valori di AST o ALT, epatite con aumento dei valori di AST o ALT $\geq$ 50% e che dura $\geq$ 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 conferma di SJS o TEN	Interrompere definitivamente
<b>Altre reazioni avverse immuno-correlate</b>	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	Interrompere definitivamente
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
<b>Reazioni correlate all'infusione</b>	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente

Nota: i gradi di tossicità sono conformi con il 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 dopo l'ultima somministrazione di KEYTRUDA, o se entro 12 settimane il trattamento con corticosteroidi non può essere ridotto ad una dose giornaliera equivalente a  $\leq$  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-correlata.

Il trattamento con KEYTRUDA deve essere interrotto definitivamente per reazioni avverse 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.

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti anziani (età  $\geq 65$  anni) e i pazienti più giovani (età  $< 65$  anni). In questa popolazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

I dati nei pazienti di età  $\geq 65$  anni sono troppo limitati per trarre delle conclusioni nella popolazione affetta da cHL (vedere paragrafo 5.1).

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Melanoma oculare*

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

#### *Performance Status $\geq 2$ secondo i criteri ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)*

I pazienti con Performance Status ECOG  $\geq 2$  sono stati esclusi dagli studi clinici di melanoma, NSCLC e cHL (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di KEYTRUDA nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

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

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

### Valutazione dello stato PD-L1

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

### Reazioni avverse immuno-correlate

La maggior parte delle reazioni avverse immuno-correlate che si sono verificate durante il trattamento con pembrolizumab è stata reversibile ed è stata gestita interrompendo pembrolizumab, somministrando corticosteroidi e/o mettendo in atto terapie di supporto. Le reazioni avverse immuno-correlate si sono verificate anche dopo l'ultima dose di pembrolizumab. Le reazioni avverse immuno-correlate che interessano più di un distretto corporeo possono verificarsi contemporaneamente.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere eseguita una valutazione adeguata per confermarne l'eziologia o escludere altre cause. In base alla gravità della reazione avversa, deve essere sospeso pembrolizumab e devono essere somministrati corticosteroidi. Una volta ottenuto il miglioramento al Grado  $\leq 1$ , la graduale riduzione dei corticosteroidi deve essere iniziata e continuata per almeno 1 mese. In base ai dati limitati degli studi clinici nei pazienti le cui reazioni avverse immuno-correlate 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 dopo l'ultima dose di KEYTRUDA se la reazione avversa rimane di Grado  $\leq 1$  e il corticosteroide è stato ridotto a una dose equivalente a  $\leq 10$  mg di prednisone al giorno.

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

### *Polmonite immuno-correlata*

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata polmonite, compresi casi ad esito fatale (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  $\geq 2$  (dose iniziale equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone seguita da un periodo di riduzione graduale); 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-correlata*

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  $\geq 2$  (dose iniziale equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone seguita da un periodo di riduzione graduale); 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 (vedere paragrafo 4.2). Deve essere preso in considerazione il rischio potenziale di perforazione gastrointestinale.

### *Epatite immuno-correlata*

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  $\geq 3$  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-correlata*

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  $\geq 2$  (dose iniziale equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone seguita da periodo di riduzione graduale) e, in base alla gravità 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-correlate*

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

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

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata ipofisite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di ipofisite (compresi ipopituitarismo e insufficienza surrenale secondaria) e devono essere escluse altre cause. Una terapia corticosteroidica per trattare l'insufficienza surrenale secondaria e un'altra terapia ormonale sostitutiva devono essere somministrate in base alle indicazioni cliniche, e pembrolizumab deve essere sospeso in caso di ipofisite sintomatica fino al controllo dell'evento con la terapia ormonale sostitutiva. La prosecuzione del trattamento con pembrolizumab può essere presa in considerazione, dopo un periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, se necessario (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 pembrolizumab deve essere sospeso in casi di iperglicemia di Grado 3 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; pertanto 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 per ipertiroidismo di Grado  $\geq 3$  fino al recupero al Grado  $\leq 1$ . Per i pazienti con ipertiroidismo di Grado 3 o di Grado 4 che è migliorato fino al Grado 2 o inferiore, è possibile prendere in considerazione la continuazione del trattamento con pembrolizumab, dopo graduale riduzione dei corticosteroidi, se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). La funzionalità tiroidea e i livelli ormonali devono essere monitorati per assicurare un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

#### *Reazioni avverse cutanee immuno-correlate*

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono state riportate reazioni cutanee severe immuno-correlate (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 o interrotto in maniera definitiva 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), alcuni ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In caso di segni o sintomi di SJS o TEN, 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'utilizzo di pembrolizumab in un paziente che abbia in precedenza riportato una reazione avversa cutanea severa o potenzialmente pericolosa per la vita durante un precedente trattamento con altri agenti antitumorali immunostimolanti.

#### *Altre reazioni avverse immuno-correlate*

Le seguenti ulteriori reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative, compresi casi severi e ad esito fatale, sono state riportate negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing: uveite, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica, anemia emolitica e crisi epilettiche parziali insorte in un paziente con focolai infiammatori nel parenchima cerebrale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In base alla severità della reazione avversa, la terapia con pembrolizumab deve essere sospesa e devono essere somministrati corticosteroidi.

La somministrazione di pembrolizumab può essere ripresa entro 12 settimane dopo l'ultima dose di KEYTRUDA se la reazione avversa rimane di Grado  $\leq 1$  e il corticosteroide è stato ridotto a una dose equivalente a  $\leq 10$  mg di prednisone al giorno.

Pembrolizumab deve essere interrotto definitivamente per qualsiasi reazione avversa immuno-correlata di Grado 3 che si ripresenta e per qualsiasi reazione avversa di Grado 4 immuno-correlata (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nella fase post-marketing, è stato segnalato il rigetto del trapianto di organo solido nei pazienti trattati con inibitori di PD-1. 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.

#### 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 severe correlate all'infusione, l'infusione deve essere arrestata e pembrolizumab deve essere interrotto in modo definitivo (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con reazione lieve o moderata all'infusione possono continuare a ricevere pembrolizumab sotto stretta sorveglianza; una premedicazione con antipiretico e antistaminico può essere presa in considerazione.

#### Precauzioni specifiche per la malattia

##### *Complicazioni del Trapianto allogenico di Cellule Staminali Emopoietiche (HSCT) nel linfoma di Hodgkin classico*

Casi di malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) e malattia veno-occlusiva epatica (VOD) sono stati osservati in pazienti sottoposti ad HSCT allogenico 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).

##### *Utilizzo di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino*

I medici devono considerare l'insorgenza tardiva dell'effetto di pembrolizumab prima dell'inizio del trattamento in pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli e/o con malattia aggressiva. Nel carcinoma uroteliale, 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 dopo precedente terapia con platino e la presenza di metastasi epatiche.

#### Utilizzo di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale che sono considerati ineleggibili al cisplatino

Le caratteristiche basali e prognostiche della malattia della popolazione dello studio KEYNOTE-052 hanno incluso una percentuale di pazienti eleggibili ad una chemioterapia di combinazione a base di carboplatino o ad una monochemioterapia, per i quali il beneficio non è stato ancora valutato in uno studio comparativo. Non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia in pazienti più fragili (ad es., 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 del potenziale rischio/beneficio su base individuale.

#### Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con le seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: metastasi al SNC attive, Performance Status ECOG  $\geq 2$  (ad eccezione del carcinoma uroteliale); infezione da HIV, epatite B o epatite C; malattia autoimmune sistemica attiva; malattia interstiziale polmonare; precedente polmonite che richiede terapia corticosteroidica sistemica; anamnesi di severa ipersensibilità ad un altro anticorpo monoclonale; pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva e anamnesi di reazioni avverse immuno-correlate 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. Pazienti con infezioni attive che insorgevano nel corso del trattamento con pembrolizumab sono stati trattati con un'adeguata terapia medica. I pazienti con anomalie al basale clinicamente significative 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 da moderata a severa compromissione epatica sono limitate.

Per i soggetti affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario, i dati clinici sull'utilizzo di pembrolizumab in pazienti non eleggibili ad ASCT per motivi diversi dal fallimento della chemioterapia di salvataggio sono limitati (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 di Allerta 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 di Allerta per il Paziente.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

L'utilizzo 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-correlate (vedere paragrafo 4.4).

## 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 con pembrolizumab studi sulla riproduzione negli animali; tuttavia, in modelli murini di gravidanza è stato dimostrato che il blocco della via di segnalazione PD-L1 compromette la tolleranza nei confronti del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano un potenziale rischio, ovvero, che la somministrazione di pembrolizumab durante la gravidanza, in base al suo meccanismo di azione, possa causare danni fetali, compreso un aumento del tasso di aborti o di nati morti. È nota la capacità delle immunoglobuline G4 umane (IgG4) di attraversare la barriera placentare; pertanto, essendo una IgG4, pembrolizumab ha il potenziale di essere trasmesso dalla madre al feto che si sta sviluppando. Pembrolizumab non deve essere usato durante la gravidanza, tranne 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. Non sono stati riscontrati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili di scimmie in base a studi di tossicità a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi (vedere paragrafo 5.3).

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

Pembrolizumab può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stato riportato affaticamento (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Pembrolizumab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-correlate. 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").

La sicurezza di pembrolizumab è stata valutata in 3.830 pazienti con melanoma avanzato, NSCLC, cHL o carcinoma uroteliale trattati con quattro regimi posologici (2 mg/kg ogni 3 settimane, 200 mg ogni 3 settimane o 10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) in studi clinici. In questa popolazione di pazienti le reazioni avverse più comuni (> 10 %) in seguito alla somministrazione di pembrolizumab sono state affaticamento (21 %), prurito (16 %), eruzione cutanea (13 %), diarrea (12 %) e nausea (10 %). La maggior parte delle reazioni avverse riferite era di Grado 1 o 2. Le reazioni avverse più gravi sono state reazioni avverse immuno-correlate e reazioni severe correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate nell'uso post-marketing di pembrolizumab sono elencate nella Tabella 2. Queste reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), 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.

**Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con pembrolizumab**

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune	anemia
Non comune	neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, eosinofilia
Raro	porpora trombocitopenica immune, anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Comune	reazione da infusione <sup>a</sup>
Raro	sarcoidosi
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido
<b>Patologie endocrine</b>	
Comune	ipertiroidismo, ipotiroidismo <sup>b</sup>
Non comune	ipofisite <sup>c</sup> , insufficienza surrenale, tiroidite
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	diminuzione dell'appetito
Non comune	diabete mellito di tipo 1 <sup>d</sup> , iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	cefalea, capogiro, disgeusia
Non comune	epilessia, letargia, neuropatia periferica
Raro	sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	uveite <sup>e</sup> , secchezza oculare
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	miocardite
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	ipertensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	polmonite <sup>f</sup> , dispnea, tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	diarrea, nausea
Comune	colite <sup>g</sup> , vomito, dolore addominale <sup>h</sup> , stipsi, bocca secca
Non comune	pancreatite <sup>i</sup>
Raro	perforazione dell'intestino tenue
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	epatite <sup>j</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	eruzione cutanea <sup>k</sup> , prurito <sup>l</sup>
Comune	reazioni cutanee severe <sup>m</sup> , vitiligine <sup>n</sup> , secchezza della cute, eritema
Non comune	cheratosi lichenoidi <sup>o</sup> , psoriasi, alopecia, dermatite, dermatite acneiforme, eczema, cambiamenti del colore dei capelli, papule
Raro	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema nodoso
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	artralgia, miosite <sup>p</sup> , dolore muscoloscheletrico <sup>q</sup> , artrite <sup>r</sup> , dolore alle estremità
Non comune	tenosinovite <sup>s</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	nefrite <sup>t</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	affaticamento

Comune	astenia, edema <sup>u</sup> , piressia, malattia simil-influenzale, brividi
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della creatinina ematica
Non comune	aumento della bilirubina ematica, aumento dell'amilasi, ipercalcemia

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

- a. reazioni da infusione (ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica, ipersensibilità e sindrome da rilascio di citochine)
- b. ipotiroidismo (mixedema)
- c. ipofisite (ipopituitarismo)
- d. diabete mellito di tipo 1 (chetoacidosi diabetica)
- e. uveite (irite e iridociclite)
- f. polmonite (malattia polmonare interstiziale)
- g. colite (colite microscopica ed enterocolite)
- h. dolore addominale (fastidio addominale, dolore nella parte superiore dell'addome e dolore nella parte inferiore dell'addome)
- i. pancreatite (pancreatite autoimmune e pancreatite acuta)
- j. epatite (epatite autoimmune e danno epatico indotto da medicinale)
- k. eruzione cutanea (eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare ed eruzione cutanea nella zona genitale)
- l. prurito (orticaria, orticaria papulare, prurito generalizzato e prurito nella zona genitale)
- m. reazioni cutanee severe (dermatite esfoliativa, eritema multiforme, eruzione cutanea esfoliativa, pemfigoide e manifestazioni di Grado  $\geq 3$  delle condizioni seguenti: prurito, eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata ed eruzione cutanea maculo-papulare, dermatite psoriasiforme, prurito generalizzato)
- n. vitiligine (depigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea e ipopigmentazione della palpebra)
- o. cheratosi lichenoidi (lichen planus e lichen sclerosus)
- p. miosite (mialgia, miopatia, polimialgia reumatica e rabdomiolisi)
- q. dolore muscoloscheletrico (fastidio muscoloscheletrico, dolore alla schiena, rigidità muscoloscheletrica, dolore toracico muscoloscheletrico e torcicollo)
- r. artrite (gonfiore articolare, poliartrite e versamento articolare)
- s. tenosinovite (tendinite, sinovite e dolore tendineo)
- t. nefrite (nefrite autoimmune, nefrite tubulo interstiziale e insufficienza renale o insufficienza renale acuta con evidenza di nefrite, sindrome nefrosica)
- u. edema (edema periferico, edema generalizzato, sovraccarico di liquidi, ritenzione di liquidi, edema palpebrale ed edema delle labbra, edema facciale, edema localizzato ed edema periorbitale)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

#### Reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4)

##### *Polmonite immuno-correlata*

La polmonite si è manifestata in 139 (3,6 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 56 (1,5 %), 38 (1,0 %), 9 (0,2 %) e 5 (0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della polmonite è stato di 3,7 mesi (range da 2 giorni a 21,3 mesi). La durata mediana è stata di 2,1 mesi (range da 1 giorno a 17,2+ mesi). La polmonite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 60 pazienti (1,6 %). In 81 pazienti la polmonite si è risolta, in 1 caso con sequele.

##### *Colite immuno-correlata*

La colite si è manifestata in 71 (1,9 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 15 (0,4 %), 44 (1,1 %) e 3 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della colite è stato di 3,6 mesi (range da 7 giorni a 16,2 mesi). La durata mediana è stata di 1,3 mesi (range da 1 giorno a 8,7+ mesi). La colite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 18 pazienti (0,5 %). In 61 pazienti la colite si è risolta.

#### *Epatite immuno-correlata*

L'epatite si è manifestata in 23 (0,6 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 4 (0,1 %), 16 (0,4 %) e 2 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'epatite è stato di 1,3 mesi (range da 8 giorni a 21,4 mesi). La durata mediana è stata di 1,5 mesi (range da 8 giorni a 20,9+ mesi). L'epatite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 7 pazienti (0,2 %). In 19 pazienti l'epatite si è risolta.

#### *Nefrite immuno-correlata*

La nefrite si è manifestata in 15 (0,4 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 3 (0,1 %), 10 (0,3 %) e 1 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della nefrite è stato di 4,9 mesi (range da 12 giorni a 12,8 mesi). La durata mediana è stata di 1,8 mesi (range da 10 giorni a 10,5+ mesi). La nefrite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 7 pazienti (0,2 %). La nefrite si è risolta in 9 pazienti.

#### *Endocrinopatie immuno-correlate*

L'ipofisite si è manifestata in 21 (0,5 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 6 (0,2 %), 12 (0,3 %) e 1 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipofisite è stato di 3,7 mesi (range da 1 giorno a 17,7 mesi). La durata mediana è stata di 3,3 mesi (range da 4 giorni a 12,7+ mesi). L'ipofisite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 6 pazienti (0,2 %). In 10 pazienti l'ipofisite si è risolta, in 2 casi con sequele.

L'ipertiroidismo si è manifestato in 135 (3,5 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 32 (0,8 %) e 4 (0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipertiroidismo è stato di 1,4 mesi (range da 1 giorno a 21,9 mesi), e la durata mediana è stata di 2,1 mesi (range da 10 giorni a 15,5+ mesi). L'ipertiroidismo ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 2 pazienti (0,1 %). In 104 (77 %) pazienti l'ipertiroidismo si è risolto, in 1 caso con sequele.

L'ipotiroidismo si è manifestato in 345 (9,0 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 251 (6,6 %) e 4 (0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipotiroidismo è stato di 3,5 mesi (range da 1 giorno a 18,9 mesi). La durata mediana non è stata raggiunta (range da 2 giorni a 29,9+ mesi). Un paziente (<0,1 %) ha interrotto l'assunzione di pembrolizumab a causa dell'ipotiroidismo. In 81 (23 %) pazienti l'ipotiroidismo si è risolto, in 6 casi con sequele. In pazienti affetti da cHL (n=241) l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 14,1 % (tutti i Gradi), 0,4 % di Grado 3.

#### *Reazioni avverse cutanee immuno-correlate*

Reazioni cutanee severe immuno-correlate si sono manifestate in 63 (1,6 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, inclusi casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 4 (0,1 %) e 52 (1,4 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza delle reazioni cutanee severe è stato di 2,5 mesi (range da 4 giorni a 21,5 mesi). La durata mediana è stata di 2,0 mesi (range da 3 giorni a 17,8+ mesi). Le reazioni cutanee severe hanno portato all'interruzione di pembrolizumab in 6 pazienti (0,2 %). In 41 pazienti le reazioni cutanee severe si sono risolte.

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 linfoma di Hodgkin classico

Dei 23 pazienti affetti da cHL sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 6 pazienti (26%) hanno sviluppato GVHD, che è risultata fatale in 1 caso, e 2 pazienti (9%) in seguito a terapia di condizionamento ad intensità ridotta hanno sviluppato una VOD epatica severa che è risultata fatale in 1 caso. I 23 pazienti sottoposti a HSCT allogenico hanno avuto un follow-up mediano post-trapianto di 5,1 mesi (range: 0-26,2 mesi).

#### Immunogenicità

Negli studi clinici su pazienti trattati con pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, 200 mg ogni tre settimane o 10 mg/kg ogni due o tre settimane, 36 (1,8 %) dei 2.034 pazienti valutabili è risultato

positivo 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 anticorpo anti-pembrolizumab o neutralizzante pembrolizumab.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Non esistono informazioni sul sovradosaggio con pembrolizumab.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali. Codice ATC: L01XC18

#### 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Dosaggio per pazienti con melanoma e con NSCLC precedentemente trattati*

Negli studi clinici che hanno confrontato pembrolizumab alla dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane, 10 mg/kg ogni 3 settimane e 10 mg/kg ogni 2 settimane in pazienti con melanoma o in pazienti con NSCLC precedentemente trattati, l'efficacia e la sicurezza sono stati simili. La dose raccomandata è 2 mg/kg ogni 3 settimane.

#### Melanoma

##### *KEYNOTE-006: studio clinico 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, 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 ogni 2 (n=279) o 3 settimane (n=277) o a ricevere ipilimumab 3 mg/kg 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  $\geq 65$  anni (età mediana 62 anni [range 18-89]) e il 98 % era di razza 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 globale (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 ogni 3 settimane n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane n=279	Ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane n=278
<b>OS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	Non raggiunta (24; ND)	Non raggiunta (22; ND)	16 (14; 22)
<b>PFS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 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)
<b>Migliore risposta globale</b>			
ORR % (IC 95%)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Risposta completa %	13%	12%	5%
Risposta parziale %	23%	25%	8%
<b>Durata della risposta<sup>‡</sup></b>			
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% <sup>§</sup>	71% <sup>§</sup>	70% <sup>§</sup>

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

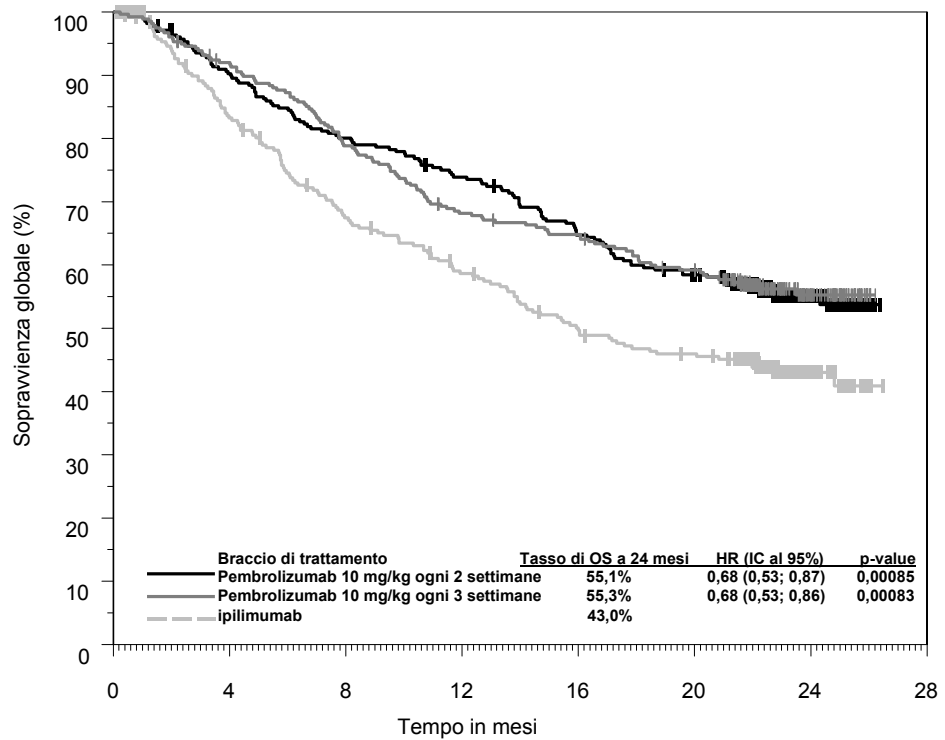
† In base al Log rank test stratificato

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

§ In base alle stime di Kaplan-Meier

ND = non disponibile

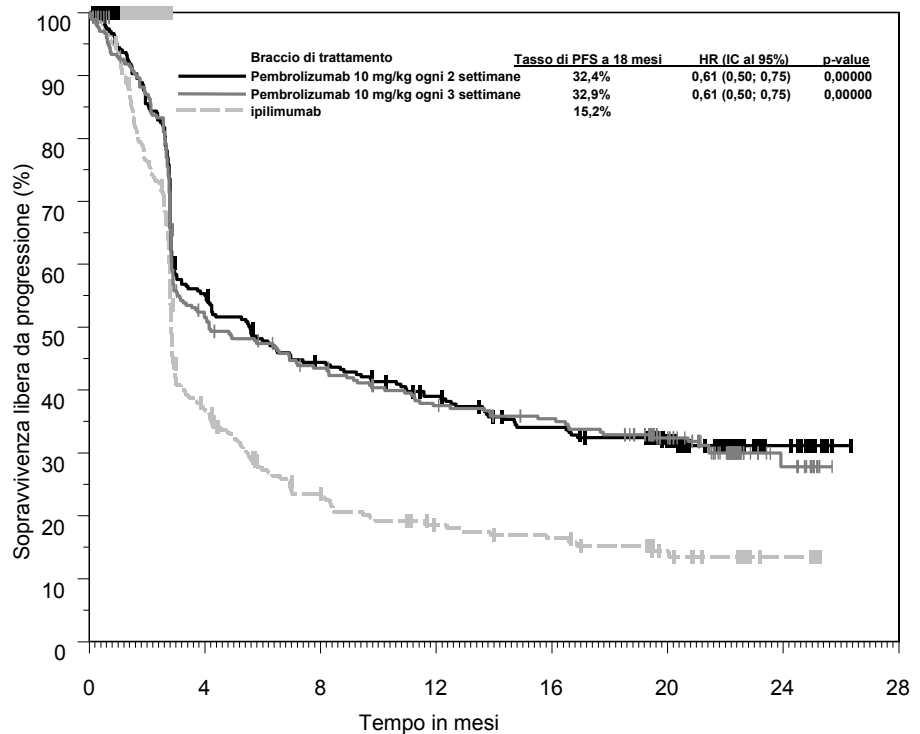
**Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-006 (popolazione intent-to-treat)**



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 clinico 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 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 (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-correlate 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$ .

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 programmata potevano passare all'altro braccio di trattamento (crossover) e ricevere in doppio cieco 2 mg/kg o 10 mg/kg di pembrolizumab ogni 3 settimane.

Dei 540 pazienti, il 61 % era di sesso maschile, il 43 % aveva un'età  $\geq 65$  anni (età mediana 62 anni [range 15-89]) e il 98 % era di razza 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 stati 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**

<b>Endpoint</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane n=180</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane n=181</b>	<b>Chemioterapia  n=179</b>
<b>PFS</b>			
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)
<b>OS</b>			
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)
<b>Migliore risposta globale</b>			
ORR % (IC 95%)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Risposta completa %	3%	7%	0%
Risposta parziale %	19%	20%	5%
<b>Durata della risposta§</b>			
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

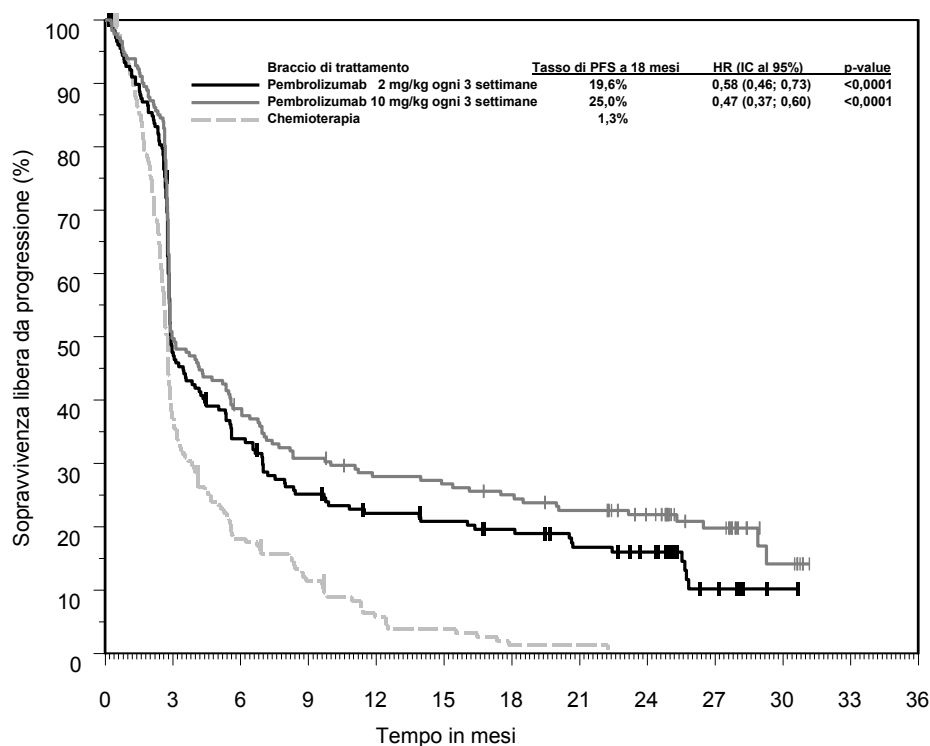
† In base al Log rank test stratificato

‡ Non statisticamente significativo dopo aggiustamento per molteplicità

§ In base ai pazienti con una migliore risposta globale 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 casuale al trattamento con pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane o 10 mg/kg 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 pembrolizumab, il 53 % era di sesso maschile, il 33 % di età  $\geq 65$  anni e l'età mediana era di 59 anni (range 18-88). Tutti i pazienti tranne due erano di razza 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 pembrolizumab, il 63 % era di sesso maschile, il 35 % di età  $\geq 65$  anni e l'età mediana era di 60 anni (range 35-80). Tutti i pazienti tranne uno erano di razza 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 alla dose raccomandata 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 ogni 3 settimane in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane in pazienti naïve al trattamento con ipilimumab n=51
<b>Migliore risposta globale secondo IRO<sup>†</sup></b>		
ORR %, (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Risposta completa	7%	12%
Risposta parziale	19%	24%
Tasso di controllo della malattia % <sup>‡</sup>	48%	49%
<b>Durata della risposta<sup>§</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% in corso a 24 mesi <sup>¶</sup>	75%	71%
<b>PFS</b>		
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%
<b>OS</b>		
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 pembrolizumab ogni 3 settimane, i risultati erano simili a quelli osservati in pazienti trattati con 2 mg/kg 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**

Endpoint	BRAF wild type		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
	Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane (n=136)	Chemioterapia (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg 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 per 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**

Endpoint	BRAF wild type		BRAF mutato senza un precedente trattamento con inibitore di BRAF		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg 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 per sottogruppo in pazienti che erano PD-L1 positivi (espressione di PD-L1 in  $\geq 1$  % delle cellule tumorali e immunitarie associate al tumore) 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 immunostochimico 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 ogni 3 settimane	Chemioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg 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 per 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 ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg 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.

### NSCLC

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

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-024, uno studio multicentrico, controllato per il trattamento di NSCLC metastatico non precedentemente trattato. I pazienti esprimevano PD-L1 con tumour proportion score (TPS)  $\geq 50$  % in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=154) o una chemioterapia contenente platino scelta dallo sperimentatore (n=151; pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. I pazienti con tumore ad istologia non squamosa 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 in grado di trarne beneficio clinico dallo sperimentatore. 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 per 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 razza bianca e 15 % di razza 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 la ORR (valutati dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Nella Tabella 10 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione ITT.

**Tabella 10: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-024**

<b>Endpoint</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=154</b>	<b>Chemioterapia  n=151</b>
<b>PFS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-value <sup>†</sup>	<0,001	
Mediana in mesi (IC 95 %)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>OS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	44 (29 %)	64 (42 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,60 (0,41; 0,89)	
p-value <sup>†</sup>	0,005	
Mediana in mesi (IC 95 %)	Non raggiunta (ND; ND)	Non raggiunta (9,4; ND)
<b>Tasso di risposta obiettiva</b>		
ORR % (IC 95 %)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Risposta completa %	4 %	1 %
Risposta parziale %	41 %	27 %
<b>Durata della risposta<sup>‡</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% con durata ≥ 6 mesi	88 % <sup>§</sup>	59 % <sup>¶</sup>

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

† In base al Log rank test stratificato

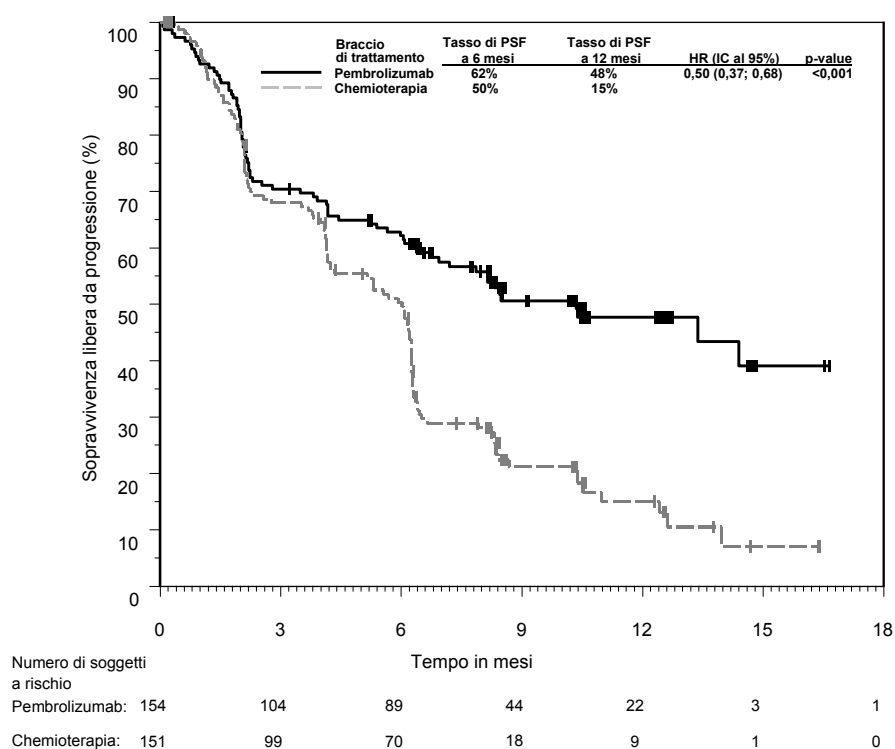
‡ In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta confermata completa o parziale

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

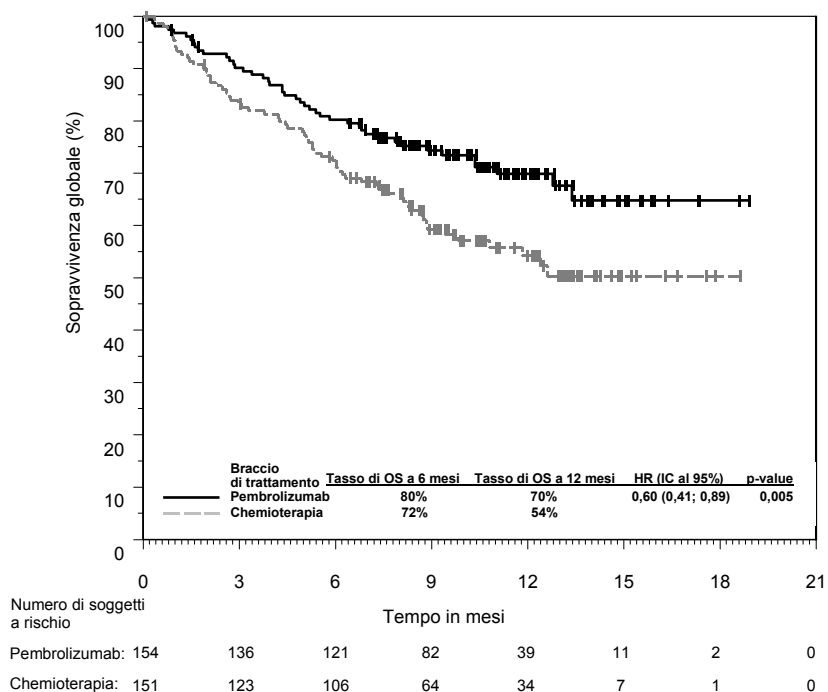
¶ In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 16 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

ND = non disponibile

**Figura 4: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-024 (popolazione intent-to-treat)**



**Figura 5: 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 in 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-010: studio clinico 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  $\geq 1$  % in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti con mutazione di attivazione di EGFR o translocazione di ALK avevano avuto anche una progressione della malattia in 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 (n=344) o 10 mg/kg (n=346) ogni 3 settimane o docetaxel a una dose di 75 mg/m<sup>2</sup> 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 razza bianca e 21 % di razza 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 %); M1 (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 valutate da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. Nella Tabella 11 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione (TPS  $\geq 1$  %) e per i pazienti con TPS  $\geq 50$  % e la curva di Kaplan-Meier per l'OS (TPS  $\geq 1$  %) è mostrata nella Figura 6.

**Tabella 11: Risposta a pembrolizumab 2 o 10 mg/kg ogni 3 settimane in pazienti con esperienza di terapia pregressa affetti da NSCLC nello studio KEYNOTE-010**

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane
<b>TPS ≥ 1%</b>			
Numero di pazienti	344	346	343
<b>OS</b>			
Numero (%) di pazienti con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-value <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediana in mesi (IC 95%)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
Numero (%) di pazienti con evento	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-value <sup>†</sup>	0,068	0,005	---
Mediana in mesi (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
<b>Tasso di risposta globale<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (IC 95%)	18% (14; 23)	18% (15; 23)	9% (7; 13)
<b>Durata della risposta<sup>§,#,P</sup></b>			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (0,7+; 20,1+)	Non raggiunta (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% in corso	73%	72%	34%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Numero di pazienti	139	151	152
<b>OS</b>			
Numero (%) di pazienti con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-value <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediana in mesi (IC 95%)	14,9 (10,4; ND)	17,3 (11,8; ND)	8,2 (6,4; 10,7)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
Numero (%) di pazienti con evento	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-value <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediana in mesi (IC 95%)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
<b>Tasso di risposta globale<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (IC 95%)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
<b>Durata della risposta<sup>§,#,B</sup></b>			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (0,7+; 16,8+)	Non raggiunta (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% in corso	76%	75%	33%

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

† In base al Log rank test stratificato

‡ Statisticamente significativo in base ad un pre-specificato livello  $\alpha$  aggiustato per molteplicità

§ Valutato da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) sulla base dei criteri RECIST 1.1

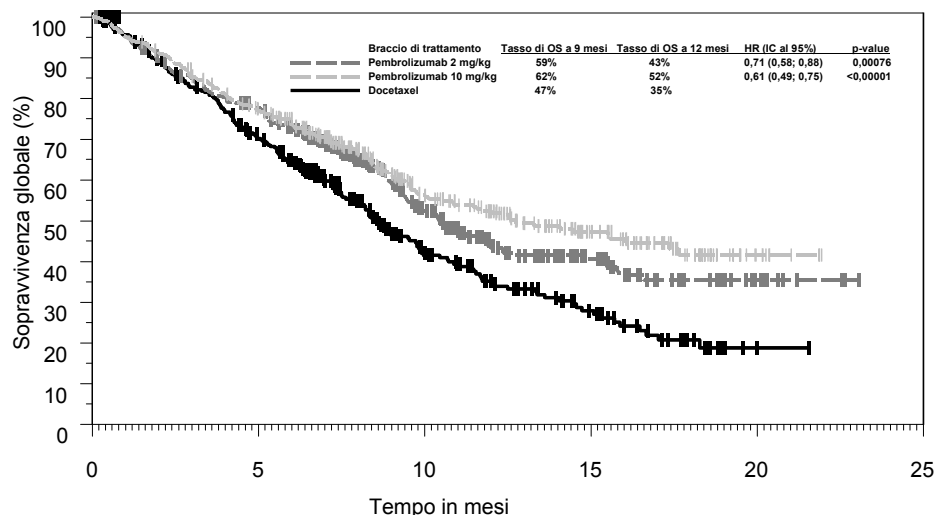
¶ Tutte le risposte erano risposte parziali

# In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta confermata completa o parziale

B Comprende 30, 31 e 2 pazienti con risposte in corso da 6 o più mesi rispettivamente nei bracci pembrolizumab

- 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg e docetaxel
- <sup>B</sup> Comprende 22, 24 e 1 paziente con risposte in corso da 6 o più mesi rispettivamente nei bracci pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg e docetaxel

**Figura 6: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-010 (pazienti con espressione di PD-L1 tumour proportion score  $\geq$  1%, popolazione intent-to-treat)**



Numero di soggetti a rischio	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

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

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

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

### Linfoma di Hodgkin classico

#### KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: studi in aperto in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico (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 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 %  $\geq$  65 anni); 54 % di sesso maschile; 88 % di razza 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 35 % 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 36 % era stato precedentemente sottoposto a radioterapia. I sottotipi di malattia erano 80 % 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 %  $\geq$  65 anni); 58 % di sesso maschile; 94 % di razza 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'87 % era refrattario ad almeno una precedente linea di terapia, incluso il 39 % 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 42 % era stato precedentemente trattato con radioterapia. I sottotipi di malattia erano 97 % sclerosi nodulare e 3 % cellularità mista.

I principali outcome di efficacia (ORR e CRR) sono stati valutati da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco in accordo ai criteri rivisti nel 2007 dall'International Working Group (IWG). Gli outcome secondari di efficacia erano la durata della risposta, la PFS e l'OS. La risposta è stata valutata in KN087 e KN013 ogni 12 e 8 settimane, rispettivamente, con la prima valutazione post-basale programmata alla settimana 12. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 12.

**Tabella 12: Risultati di efficacia negli studi KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087<sup>a</sup></b>	<b>KEYNOTE-013<sup>b</sup></b>
<b>Endpoint</b>	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane n=31
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>c</sup></b>		
ORR % (IC 95 %)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Remissione Completa	22%	19%
Remissione Parziale	47%	39%
<b>Durata della risposta<sup>c</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	11,1 (0,0+; 11,1) <sup>d</sup>	Non raggiunta (0,0+; 26,1+) <sup>e</sup>
% con durata ≥ 6 mesi	76% <sup>f</sup>	80% <sup>g</sup>
% con durata ≥ 12 mesi	---	70% <sup>h</sup>
<b>Tempo alla risposta</b>		
Mediana in mesi (range)	2,8 (2,1; 8,8) <sup>d</sup>	2,8 (2,4; 8,6) <sup>e</sup>
<b>PFS<sup>c</sup></b>		
Numero (%) di pazienti con evento	70 (33%)	18 (58%)
Mediana in mesi (IC 95 %)	11,3 (10,8; Non raggiunta)	11,4 (4,9; 27,8)
Tasso di PFS a 6 mesi	72%	66%
Tasso di PFS a 9 mesi	62%	---
Tasso di PFS a 12 mesi	---	48%
<b>OS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	4 (2%)	4 (13%)
Tasso di OS a 6 mesi	99,5%	100%
Tasso di OS a 12 mesi	97,6%	87,1%

<sup>a</sup> Tempo mediano di follow-up di 10,1 mesi

<sup>b</sup> Tempo mediano di follow-up di 28,7 mesi

<sup>c</sup> Valutata da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco in accordo ai criteri rivisti nel 2007 dall'International Working Group (IWG) tramite scansione PET CT

<sup>d</sup> Basata sui pazienti in risposta (n=145) secondo revisione indipendente

<sup>e</sup> Basata sui pazienti in risposta (n=18) secondo revisione indipendente

<sup>f</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 31 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

<sup>g</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 9 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

<sup>h</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 7 pazienti con risposte della durata di 12 o più mesi

### Sicurezza ed efficacia nei pazienti anziani

Complessivamente, negli studi KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013 sono stati trattati con pembrolizumab 20 pazienti di età ≥ 65 anni affetti da cHL. I dati provenienti da questi pazienti sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni sulla sicurezza o l'efficacia in tale popolazione.

### Carcinoma uroteliale

#### KEYNOTE-045: studio clinico 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, 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 KEYTRUDA 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<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84), o vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (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 in grado di trarne beneficio clinico dallo sperimentatore. 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 cancro uroteliale metastatico. I pazienti con Performance Status ECOG pari a 2 dovevano avere un'emoglobina  $\geq 10$  g/dL, non potevano avere metastasi epatiche e dovevano avere ricevuto l'ultima dose del loro precedente trattamento chemioterapico  $\geq 3$  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 razza bianca e 23 % di razza 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 valutate dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano la ORR (valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1) e la durata della risposta. Nella Tabella 13 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione ITT. La Figura 7 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS. 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 13: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale precedentemente trattati con chemioterapia nello studio KEYNOTE-045**

<b>Endpoint</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=270</b>	<b>Chemioterapia  n=272</b>
<b>OS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	155 (57%)	179 (66%)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-value <sup>†</sup>	0,002	
Mediana in mesi (IC 95 %)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Numero (%) di pazienti con evento	218 (81%)	219 (81%)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-value <sup>†</sup>	0,416	
Mediana in mesi (IC 95 %)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>‡</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
p-value <sup>§</sup>	0,001	
Risposta completa	7%	3%
Risposta parziale	14%	8%
Malattia stabile	17%	34%
<b>Durata della risposta<sup>‡,¶</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Numero (% <sup>#</sup> ) di pazienti con durata ≥6 mesi	41 (78%)	7 (40%)
Numero (% <sup>#</sup> ) di pazienti con durata ≥12 mesi	14 (68%)	3 (35%)

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

† In base al Log rank test stratificato

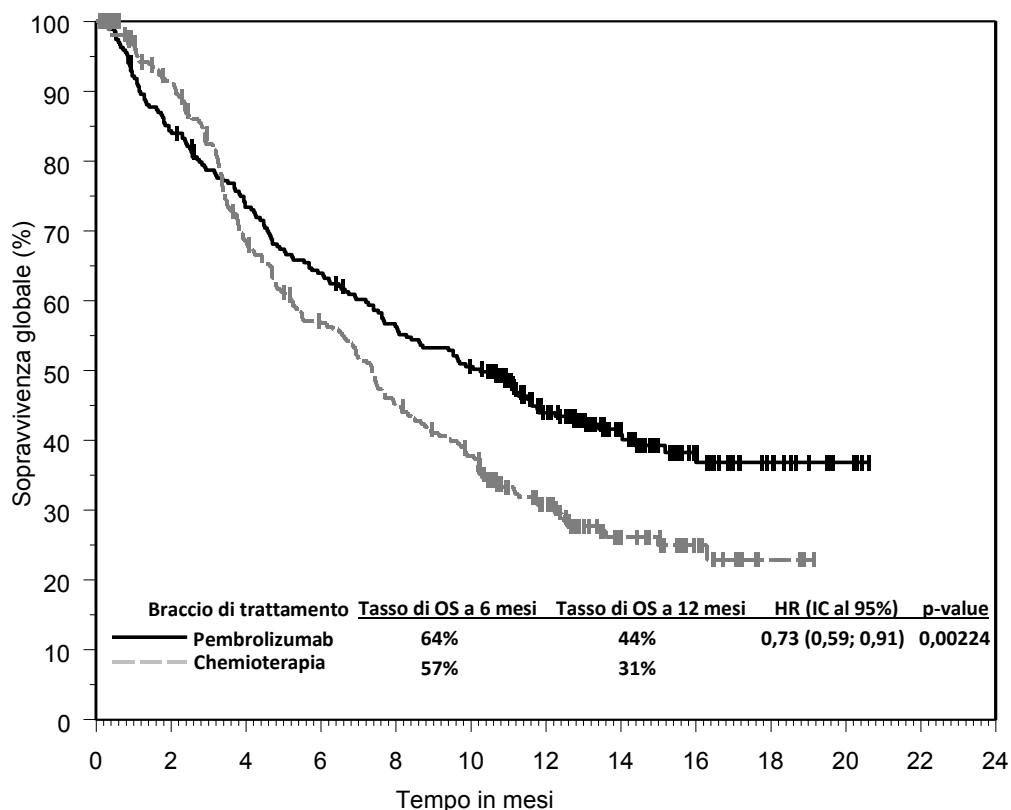
‡ Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

§ In base al metodo di Miettinen e Nurminen

¶ In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta confermata completa o parziale

# In base alle stime di Kaplan-Meier

**Figura 7: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-045 (popolazione intent-to-treat)**



Numero di soggetti a rischio	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Pembrolizumab:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemioterapia:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

Nello studio KEYNOTE-045 è stata effettuata un'analisi in pazienti che avevano un PD-L1 Combined Positive Score (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 14).

**Tabella 14: OS da espressione di PD-L1**

Espressione di PD-L1	Pembrolizumab	Chemioterapia	Hazard Ratio* (IC 95%)
	<b>OS da espressione di PD-L1</b>		
	<b>Numero di eventi (numero di pazienti)</b>		
<10%	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
≥10%	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

\* 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 clinico 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 in grado di trarne beneficio clinico dallo sperimentatore. 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 razza bianca e 7 % di razza asiatica. L'87 % aveva malattia M1 e il 13 % 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 la ORR valutata 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 15 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione dello studio sulla base di un tempo mediano di follow-up di 9,5 mesi per tutti i pazienti.

**Tabella 15: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale inleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino nello studio KEYNOTE-052**

<b>Endpoint</b>	<b>n=370</b>
<b>Tasso di risposta obiettiva*</b>	
ORR %, (IC 95%)	29% (25; 34)
Tasso di controllo della malattia †	47%
Risposta completa	7%
Risposta parziale	22%
Malattia stabile	18%
<b>Durata della risposta</b>	
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,4+; 19,6+)
% con durata ≥6 mesi	82%‡
<b>Tempo alla risposta</b>	
Mediana in mesi (range)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Mediana in mesi (IC 95%)	2,3 (2,1; 3,4)
Tasso di PFS a 6 mesi	34%
<b>OS*</b>	
Mediana in mesi (IC 95%)	11,0 (10,0; 13,6)
Tasso di OS a 6 mesi	67%

\* 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 77 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

Nello studio KEYNOTE-052 è stata effettuata un'analisi in pazienti che avevano un CPS per PD-L1 < 10 % (n=251; 68 %) o ≥ 10 % (n=110; 30 %) (vedere Tabella 16).

**Tabella 16: ORR da espressione di PD-L1**

	<b>ORR % da espressione di PD-L1* (IC 95%)</b>
<b>Espressione di PD-L1</b>	<b>Pembrolizumab</b>
<10%	21 (16,2; 26,7)
≥10%	47 (37,7; 57,0)

\*BICR-RECIST 1.1

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con pembrolizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di tutte le condizioni comprese nella categoria delle neoplasie maligne (tranne sistema nervoso, tessuto ematopoietico e linfoide) (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 ogni 2 o 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 (~7,5 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 sistemica di pembrolizumab è di ~0,2 L/die (CV: 37 %) e l'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) è di ~25 giorni (CV: 38 %).

### 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. Dopo somministrazioni ripetute si è notato che la clearance di pembrolizumab era indipendente dal tempo e l'accumulo a livello sistemico era approssimativamente 2,1 volte quando pembrolizumab veniva somministrato ogni 3 settimane. Le concentrazioni prossime allo stato stazionario di pembrolizumab sono state raggiunte entro 18 settimane; le concentrazioni minime ( $C_{min}$ ) mediane allo stato stazionario a 18 settimane erano all'incirca di 21 mcg/mL ad una dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane e di 28 mcg/mL ad una dose di 200 mg ogni 3 settimane. L'area mediana sotto la curva concentrazione tempo allo stato stazionario dopo 3 settimane ( $AUC_{0-3 \text{ settimane}}$ ) è stata di 658 mcg·die/mL ad una dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane e 876 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 state valutate in analisi farmacocinetiche di popolazione. I seguenti fattori non hanno esercitato effetti clinicamente importanti sulla clearance di pembrolizumab: età (range 15-94 anni), genere, razza, compromissione renale lieve o moderata, compromissione epatica lieve e massa tumorale. La relazione tra il peso corporeo e la clearance supporta l'uso sia della dose fissa che della dose basata sul peso corporeo, consentendo un controllo adeguato e simile dell'esposizione al farmaco.

### 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.

### 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 (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 e i pazienti con funzionalità epatica normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o 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 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  $\geq 200$  mg/kg, ovvero 19 volte l'esposizione nell'uomo alla massima dose clinicamente testata (10 mg/kg).

Non sono stati condotti studi di riproduzione negli animali con pembrolizumab. Si pensa che la via di PD-1/PD-L1 sia coinvolta nel mantenere la tolleranza nei confronti del feto durante tutta la gravidanza. È stato dimostrato in modelli murini di gravidanza che il blocco della via del segnale PD-L1 compromette la tolleranza nei confronti del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità animale con pembrolizumab. In studi di tossicologia a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi condotti sulle scimmie, non ci sono stati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili; tuttavia, molti animali in questi studi non avevano raggiunto la maturità sessuale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-istidina  
L-istidina cloridrato monoidrato  
Saccarosio  
Polisorbato 80

### **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

3 anni.

#### Dopo ricostituzione

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita o diluita deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo complessivo di 24 ore dalla ricostituzione può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari a o inferiore a 25°C). 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).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione o la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 15 mL in vetro di tipo I, con tappo grigio in bromobutile e sigillo in alluminio con capsula rimovibile color avocado, contenente 50 mg di pembrolizumab.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Preparazione e somministrazione

- Prima della ricostituzione, il flaconcino di polvere liofilizzata può essere conservato non refrigerato (temperature pari o inferiori a 25°C) per un massimo di 24 ore.
- Aggiungere asetticamente 2,3 mL di acqua per preparazioni iniettabili fino a ottenere una soluzione di 25 mg/mL (pH 5,2-5,8) di KEYTRUDA. Ogni flaconcino contiene un eccesso di prodotto di 10 mg (0,4 mL) per assicurare il recupero di 50 mg di KEYTRUDA per flaconcino. Dopo la ricostituzione, 1 mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.
- Per evitare la formazione di schiuma, iniettare l'acqua lungo le pareti del flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata.
- Ruotare lentamente il flaconcino per ricostituire la polvere liofilizzata. Lasciar riposare per un massimo di 5 minuti per consentire l'eliminazione delle bolle. Non agitare il flaconcino.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Una volta ricostituito, KEYTRUDA 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 KEYTRUDA, fino a un massimo di 2 mL (50 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. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.
- Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita o diluita deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo complessivo di 24 ore dalla ricostituzione può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari a o inferiore a 25°C). Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso. 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 Limited  
Hertford Road

Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1024/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **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 (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione stabilizzante di sequenza nella regione Fc) anti PD-1 (programmed cell death-1) 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**

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.

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

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

KEYTRUDA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV.

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.

#### 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 per i pazienti con NSCLC

I pazienti con NSCLC devono essere selezionati per il trattamento sulla base dell'espressione tumorale di PD-L1 confermata mediante un test opportuno (vedere paragrafo 5.1).

##### Posologia

KEYTRUDA deve essere somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

La dose raccomandata di KEYTRUDA è di:

- 200 mg per NSCLC non precedentemente trattato con chemioterapia, cHL o per carcinoma uroteliale.
- 2 mg/kg per NSCLC precedentemente trattato con chemioterapia o per melanoma.

I pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Sono state osservate risposte atipiche (cioè un aumento transitorio iniziale 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.

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

**Tabella 1: Modifiche del trattamento raccomandate per KEYTRUDA**

Reazioni avverse immuno-correlate	Severità	Modifica del trattamento
Polmonite	Grado 2	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 3 o 4 o ricorrente di Grado 2	Interrompere definitivamente
Colite	Grado 2 o 3	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
Nefrite	Grado 2 con creatinina da > 1,5 a ≤ 3 volte il limite superiore della norma (LSN)	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1*
	Grado ≥ 3 con creatinina > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente



<b>Reazioni avverse immuno-correlate</b>	<b>Severità</b>	<b>Modifica del trattamento</b>
Endocrinopatie	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 $\geq$ 3	Sospendere fino al recupero delle reazioni avverse al Grado 0-1* Per i pazienti con endocrinopatia di Grado 3 o di Grado 4 che è migliorata fino al raggiungimento del Grado 2 o più basso ed è controllata con terapia ormonale sostitutiva, se indicato, può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento con pembrolizumab dopo graduale riduzione dei corticosteroidi, se necessario. Altrimenti il trattamento deve essere interrotto. L'ipotiroidismo può essere gestito con terapia sostitutiva senza interruzione del trattamento.
Epatite	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 $\geq$ 3 con AST o ALT > 5 volte il LSN o bilirubina totale > 3 volte il LSN	Interrompere definitivamente
	In caso di metastasi epatiche con aumento di Grado 2 al basale, dei valori di AST o ALT, epatite con aumento dei valori di AST o ALT $\geq$ 50% e che dura $\geq$ 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 conferma di SJS o TEN	Interrompere definitivamente
<b>Altre reazioni avverse immuno-correlate</b>	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	Interrompere definitivamente
	Grado 4 o ricorrente di Grado 3	Interrompere definitivamente
<b>Reazioni correlate all'infusione</b>	Grado 3 o 4	Interrompere definitivamente

Nota: i gradi di tossicità sono conformi con il 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 dopo l'ultima somministrazione di KEYTRUDA, o se entro 12 settimane il trattamento con corticosteroidi non può essere ridotto ad una dose giornaliera equivalente a  $\leq$  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-correlata.

Il trattamento con KEYTRUDA deve essere interrotto definitivamente per reazioni avverse 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.

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non sono state riportate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra i pazienti anziani (età  $\geq 65$  anni) e i pazienti più giovani (età  $< 65$  anni). In questa popolazione non è necessario alcun aggiustamento della dose.

I dati nei pazienti di età  $\geq 65$  anni sono troppo limitati per trarre delle conclusioni nella popolazione affetta da cHL (vedere paragrafo 5.1).

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Melanoma oculare*

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

#### *Performance Status $\geq 2$ secondo i criteri ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)*

I pazienti con Performance Status ECOG  $\geq 2$  sono stati esclusi dagli studi clinici di melanoma, NSCLC e cHL (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di KEYTRUDA nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

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

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

##### Valutazione dello stato PD-L1

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

##### Reazioni avverse immuno-correlate

La maggior parte delle reazioni avverse immuno-correlate che si sono verificate durante il trattamento con pembrolizumab è stata reversibile ed è stata gestita interrompendo pembrolizumab, somministrando corticosteroidi e/o mettendo in atto terapie di supporto. Le reazioni avverse immuno-correlate si sono verificate anche dopo l'ultima dose di pembrolizumab. Le reazioni avverse immuno-correlate che interessano più di un distretto corporeo possono verificarsi contemporaneamente.

In caso di sospette reazioni avverse immuno-correlate, deve essere eseguita una valutazione adeguata per confermarne l'eziologia o escludere altre cause. In base alla gravità della reazione avversa, deve essere sospeso pembrolizumab e devono essere somministrati corticosteroidi. Una volta ottenuto il miglioramento al Grado  $\leq 1$ , la graduale riduzione dei corticosteroidi deve essere iniziata e continuata per almeno 1 mese. In base ai dati limitati degli studi clinici nei pazienti le cui reazioni avverse immuno-correlate 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 dopo l'ultima dose di KEYTRUDA se la reazione avversa rimane di Grado  $\leq 1$  e il corticosteroide è stato ridotto a una dose equivalente a  $\leq 10$  mg di prednisone al giorno.

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

##### *Polmonite immuno-correlata*

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata polmonite, compresi casi ad esito fatale (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  $\geq 2$  (dose iniziale equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone seguita da un periodo di riduzione graduale); 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-correlata*

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  $\geq 2$  (dose iniziale equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone seguita da un periodo di riduzione graduale); 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 (vedere paragrafo 4.2). Deve essere preso in considerazione il rischio potenziale di perforazione gastrointestinale.

##### *Epatite immuno-correlata*

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  $\geq 3$  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-correlata*

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  $\geq 2$  (dose iniziale equivalente a 1-2 mg/kg/die di prednisone seguita da periodo di riduzione graduale) e, in base alla gravità 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-correlate*

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

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

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stata riportata ipofisite (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di ipofisite (compresi ipopituitarismo e insufficienza surrenale secondaria) e devono essere escluse altre cause. Una terapia corticosteroidica per trattare l'insufficienza surrenale secondaria e un'altra terapia ormonale sostitutiva devono essere somministrate in base alle indicazioni cliniche, e pembrolizumab deve essere sospeso in caso di ipofisite sintomatica fino al controllo dell'evento con la terapia ormonale sostitutiva. La prosecuzione del trattamento con pembrolizumab può essere presa in considerazione, dopo un periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, se necessario (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 pembrolizumab deve essere sospeso in casi di iperglicemia di Grado 3 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; pertanto 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 per ipertiroidismo di Grado  $\geq 3$  fino al recupero al Grado  $\leq 1$ . Per i pazienti con ipertiroidismo di Grado 3 o di Grado 4 che è migliorato fino al Grado 2 o inferiore, è possibile prendere in considerazione la continuazione del trattamento con pembrolizumab, dopo graduale riduzione dei corticosteroidi, se necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). La funzionalità tiroidea e i livelli ormonali devono essere monitorati per assicurare un'appropriata terapia ormonale sostitutiva.

#### *Reazioni avverse cutanee immuno-correlate*

Nei pazienti in terapia con pembrolizumab sono state riportate reazioni cutanee severe immuno-correlate (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 o interrotto in maniera definitiva 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), alcuni ad esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In caso di segni o sintomi di SJS o TEN, 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'utilizzo di pembrolizumab in un paziente che abbia in precedenza riportato una reazione avversa cutanea severa o potenzialmente pericolosa per la vita durante un precedente trattamento con altri agenti antitumorali immunostimolanti.

#### *Altre reazioni avverse immuno-correlate*

Le seguenti ulteriori reazioni avverse immuno-correlate clinicamente significative, compresi casi severi e ad esito fatale, sono state riportate negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing: uveite, artrite, miosite, miocardite, pancreatite, sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica, anemia emolitica e crisi epilettiche parziali insorte in un paziente con focolai infiammatori nel parenchima cerebrale (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In base alla severità della reazione avversa, la terapia con pembrolizumab deve essere sospesa e devono essere somministrati corticosteroidi.

La somministrazione di pembrolizumab può essere ripresa entro 12 settimane dopo l'ultima dose di KEYTRUDA se la reazione avversa rimane di Grado  $\leq 1$  e il corticosteroide è stato ridotto a una dose equivalente a  $\leq 10$  mg di prednisone al giorno.

Pembrolizumab deve essere interrotto definitivamente per qualsiasi reazione avversa immuno-correlata di Grado 3 che si ripresenta e per qualsiasi reazione avversa di Grado 4 immuno-correlata (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nella fase post-marketing, è stato segnalato il rigetto del trapianto di organo solido nei pazienti trattati con inibitori di PD-1. 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.

#### 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 severe correlate all'infusione, l'infusione deve essere arrestata e pembrolizumab deve essere interrotto in modo definitivo (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con reazione lieve o moderata all'infusione possono continuare a ricevere pembrolizumab sotto stretta sorveglianza; una premedicazione con antipiretico e antistaminico può essere presa in considerazione.

#### Precauzioni specifiche per la malattia

##### *Complicazioni del Trapianto allogenico di Cellule Staminali Emopoietiche (HSCT) nel linfoma di Hodgkin classico*

Casi di malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) e malattia veno-occlusiva epatica (VOD) sono stati osservati in pazienti sottoposti ad HSCT allogenico 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).

##### *Utilizzo di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino*

I medici devono considerare l'insorgenza tardiva dell'effetto di pembrolizumab prima dell'inizio del trattamento in pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli e/o con malattia aggressiva. Nel carcinoma uroteliale, 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 dopo precedente terapia con platino e la presenza di metastasi epatiche.

#### Utilizzo di pembrolizumab in pazienti con carcinoma uroteliale che sono considerati ineleggibili al cisplatino

Le caratteristiche basali e prognostiche della malattia della popolazione dello studio KEYNOTE-052 hanno incluso una percentuale di pazienti eleggibili ad una chemioterapia di combinazione a base di carboplatino o ad una monochimioterapia, per i quali il beneficio non è stato ancora valutato in uno studio comparativo. Non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia in pazienti più fragili (ad es., 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 del potenziale rischio/beneficio su base individuale.

#### Pazienti esclusi dagli studi clinici

I pazienti con le seguenti condizioni sono stati esclusi dagli studi clinici: metastasi al SNC attive, Performance Status ECOG  $\geq 2$  (ad eccezione del carcinoma uroteliale); infezione da HIV, epatite B o epatite C; malattia autoimmune sistemica attiva; malattia interstiziale polmonare; precedente polmonite che richiede terapia corticosteroidica sistemica; anamnesi di severa ipersensibilità ad un altro anticorpo monoclonale; pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva e anamnesi di reazioni avverse immuno-correlate 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. Pazienti con infezioni attive che insorgevano nel corso del trattamento con pembrolizumab sono stati trattati con un'adeguata terapia medica. I pazienti con anomalie al basale clinicamente significative 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 da moderata a severa compromissione epatica sono limitate.

Per i soggetti affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario, i dati clinici sull'utilizzo di pembrolizumab in pazienti non eleggibili ad ASCT per motivi diversi dal fallimento della chemioterapia di salvataggio sono limitati (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 di Allerta 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 di Allerta per il Paziente.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

L'utilizzo 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-correlate (vedere paragrafo 4.4).

## 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 con pembrolizumab studi sulla riproduzione negli animali; tuttavia, in modelli murini di gravidanza è stato dimostrato che il blocco della via di segnalazione PD-L1 compromette la tolleranza nei confronti del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali (vedere paragrafo 5.3). Questi risultati indicano un potenziale rischio, ovvero, che la somministrazione di pembrolizumab durante la gravidanza, in base al suo meccanismo di azione, possa causare danni fetali, compreso un aumento del tasso di aborti o di nati morti. È nota la capacità delle immunoglobuline G4 umane (IgG4) di attraversare la barriera placentare; pertanto, essendo una IgG4, pembrolizumab ha il potenziale di essere trasmesso dalla madre al feto che si sta sviluppando. Pembrolizumab non deve essere usato durante la gravidanza, tranne 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. Non sono stati riscontrati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili di scimmie in base a studi di tossicità a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi (vedere paragrafo 5.3).

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

Pembrolizumab può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nei pazienti in terapia con pembrolizumab è stato riportato affaticamento (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Pembrolizumab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-correlate. 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").

La sicurezza di pembrolizumab è stata valutata in 3.830 pazienti con melanoma avanzato, NSCLC, cHL o carcinoma uroteliale trattati con quattro regimi posologici (2 mg/kg ogni 3 settimane, 200 mg ogni 3 settimane o 10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) in studi clinici. In questa popolazione di pazienti le reazioni avverse più comuni (> 10 %) in seguito alla somministrazione di pembrolizumab sono state affaticamento (21 %), prurito (16 %), eruzione cutanea (13 %), diarrea (12 %) e nausea (10 %). La maggior parte delle reazioni avverse riferite era di Grado 1 o 2. Le reazioni avverse più gravi sono state reazioni avverse immuno-correlate e reazioni severe correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate nell'uso post-marketing di pembrolizumab sono elencate nella Tabella 2. Queste reazioni sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), 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.

**Tabella 2: Reazioni avverse in pazienti trattati con pembrolizumab**

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune	anemia
Non comune	neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia, eosinofilia
Raro	porpora trombocitopenica immune, anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Comune	reazione da infusione <sup>a</sup>
Raro	sarcoidosi
Non nota	rigetto del trapianto di organo solido
<b>Patologie endocrine</b>	
Comune	ipertiroidismo, ipotiroidismo <sup>b</sup>
Non comune	ipofisite <sup>c</sup> , insufficienza surrenale, tiroidite
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	diminuzione dell'appetito
Non comune	diabete mellito di tipo 1 <sup>d</sup> , iponatriemia, ipokaliemia, ipocalcemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	insonnia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	cefalea, capogiro, disgeusia
Non comune	epilessia, letargia, neuropatia periferica
Raro	sindrome di Guillain-Barré, sindrome miastenica
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	uveite <sup>e</sup> , secchezza oculare
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	miocardite
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	ipertensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	polmonite <sup>f</sup> , dispnea, tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	diarrea, nausea
Comune	colite <sup>g</sup> , vomito, dolore addominale <sup>h</sup> , stipsi, bocca secca
Non comune	pancreatite <sup>i</sup>
Raro	perforazione dell'intestino tenue
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune	epatite <sup>j</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto comune	eruzione cutanea <sup>k</sup> , prurito <sup>l</sup>
Comune	reazioni cutanee severe <sup>m</sup> , vitiligine <sup>n</sup> , secchezza della cute, eritema
Non comune	cheratosi lichenoidale <sup>o</sup> , psoriasi, alopecia, dermatite, dermatite acneiforme, eczema, cambiamenti del colore dei capelli, papule
Raro	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema nodoso
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	artralgia, miosite <sup>p</sup> , dolore muscoloscheletrico <sup>q</sup> , artrite <sup>r</sup> , dolore alle estremità
Non comune	tenosinovite <sup>s</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	nefrite <sup>t</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	affaticamento



Comune	astenia, edema <sup>u</sup> , piressia, malattia simil-influenzale, brividi
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della creatinina ematica
Non comune	aumento della bilirubina ematica, aumento dell'amilasi, ipercalcemia

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

- a. reazioni da infusione (ipersensibilità al farmaco, reazione anafilattica, ipersensibilità e sindrome da rilascio di citochine)
- b. ipotiroidismo (mixedema)
- c. ipofisite (ipopituitarismo)
- d. diabete mellito di tipo 1 (chetoacidosi diabetica)
- e. uveite (irite e iridociclite)
- f. polmonite (malattia polmonare interstiziale)
- g. colite (colite microscopica ed enterocolite)
- h. dolore addominale (fastidio addominale, dolore nella parte superiore dell'addome e dolore nella parte inferiore dell'addome)
- i. pancreatite (pancreatite autoimmune e pancreatite acuta)
- j. epatite (epatite autoimmune e danno epatico indotto da medicinale)
- k. eruzione cutanea (eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea follicolare, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea vescicolare ed eruzione cutanea nella zona genitale)
- l. prurito (orticaria, orticaria papulare, prurito generalizzato e prurito nella zona genitale)
- m. reazioni cutanee severe (dermatite esfoliativa, eritema multiforme, eruzione cutanea esfoliativa, pemfigoide e manifestazioni di Grado  $\geq 3$  delle condizioni seguenti: prurito, eruzione cutanea, eruzione cutanea generalizzata ed eruzione cutanea maculo-papulare, dermatite psoriasiforme, prurito generalizzato)
- n. vitiligine (depigmentazione cutanea, ipopigmentazione cutanea e ipopigmentazione della palpebra)
- o. cheratosi lichenoidi (lichen planus e lichen sclerosus)
- p. miosite (mialgia, miopatia, polimialgia reumatica e rabdomiolisi)
- q. dolore muscoloscheletrico (fastidio muscoloscheletrico, dolore alla schiena, rigidità muscoloscheletrica, dolore toracico muscoloscheletrico e torcicollo)
- r. artrite (gonfiore articolare, poliartrite e versamento articolare)
- s. tenosinovite (tendinite, sinovite e dolore tendineo)
- t. nefrite (nefrite autoimmune, nefrite tubulo interstiziale e insufficienza renale o insufficienza renale acuta con evidenza di nefrite, sindrome nefrosica)
- u. edema (edema periferico, edema generalizzato, sovraccarico di liquidi, ritenzione di liquidi, edema palpebrale ed edema delle labbra, edema facciale, edema localizzato ed edema periorbitale)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

#### Reazioni avverse immuno-correlate (vedere paragrafo 4.4)

##### *Polmonite immuno-correlata*

La polmonite si è manifestata in 139 (3,6 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3, 4 o 5 rispettivamente in 56 (1,5 %), 38 (1,0 %), 9 (0,2 %) e 5 (0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della polmonite è stato di 3,7 mesi (range da 2 giorni a 21,3 mesi). La durata mediana è stata di 2,1 mesi (range da 1 giorno a 17,2+ mesi). La polmonite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 60 pazienti (1,6 %). In 81 pazienti la polmonite si è risolta, in 1 caso con sequele.

##### *Colite immuno-correlata*

La colite si è manifestata in 71 (1,9 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 15 (0,4 %), 44 (1,1 %) e 3 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della colite è stato di 3,6 mesi (range da 7 giorni a 16,2 mesi). La durata mediana è stata di 1,3 mesi (range da 1 giorno a 8,7+ mesi). La colite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 18 pazienti (0,5 %). In 61 pazienti la colite si è risolta.

#### *Epatite immuno-correlata*

L'epatite si è manifestata in 23 (0,6 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 4 (0,1 %), 16 (0,4 %) e 2 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'epatite è stato di 1,3 mesi (range da 8 giorni a 21,4 mesi). La durata mediana è stata di 1,5 mesi (range da 8 giorni a 20,9+ mesi). L'epatite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 7 pazienti (0,2 %). In 19 pazienti l'epatite si è risolta.

#### *Nefrite immuno-correlata*

La nefrite si è manifestata in 15 (0,4 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 3 (0,1 %), 10 (0,3 %) e 1 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza della nefrite è stato di 4,9 mesi (range da 12 giorni a 12,8 mesi). La durata mediana è stata di 1,8 mesi (range da 10 giorni a 10,5+ mesi). La nefrite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 7 pazienti (0,2 %). La nefrite si è risolta in 9 pazienti.

#### *Endocrinopatie immuno-correlate*

L'ipofisite si è manifestata in 21 (0,5 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2, 3 o 4 rispettivamente in 6 (0,2 %), 12 (0,3 %) e 1 (<0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipofisite è stato di 3,7 mesi (range da 1 giorno a 17,7 mesi). La durata mediana è stata di 3,3 mesi (range da 4 giorni a 12,7+ mesi). L'ipofisite ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 6 pazienti (0,2 %). In 10 pazienti l'ipofisite si è risolta, in 2 casi con sequele.

L'ipertiroidismo si è manifestato in 135 (3,5 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 32 (0,8 %) e 4 (0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipertiroidismo è stato di 1,4 mesi (range da 1 giorno a 21,9 mesi), e la durata mediana è stata di 2,1 mesi (range da 10 giorni a 15,5+ mesi). L'ipertiroidismo ha portato all'interruzione di pembrolizumab in 2 pazienti (0,1 %). In 104 (77 %) pazienti l'ipertiroidismo si è risolto, in 1 caso con sequele.

L'ipotiroidismo si è manifestato in 345 (9,0 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, con casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 251 (6,6 %) e 4 (0,1 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza dell'ipotiroidismo è stato di 3,5 mesi (range da 1 giorno a 18,9 mesi). La durata mediana non è stata raggiunta (range da 2 giorni a 29,9+ mesi). Un paziente (<0,1 %) ha interrotto l'assunzione di pembrolizumab a causa dell'ipotiroidismo. In 81 (23 %) pazienti l'ipotiroidismo si è risolto, in 6 casi con sequele. In pazienti affetti da cHL (n=241) l'incidenza di ipotiroidismo è stata del 14,1 % (tutti i Gradi), 0,4 % di Grado 3.

#### *Reazioni avverse cutanee immuno-correlate*

Reazioni cutanee severe immuno-correlate si sono manifestate in 63 (1,6 %) pazienti in terapia con pembrolizumab, inclusi casi di Grado 2 o 3 rispettivamente in 4 (0,1 %) e 52 (1,4 %) pazienti. Il tempo mediano di insorgenza delle reazioni cutanee severe è stato di 2,5 mesi (range da 4 giorni a 21,5 mesi). La durata mediana è stata di 2,0 mesi (range da 3 giorni a 17,8+ mesi). Le reazioni cutanee severe hanno portato all'interruzione di pembrolizumab in 6 pazienti (0,2 %). In 41 pazienti le reazioni cutanee severe si sono risolte.

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 linfoma di Hodgkin classico*

Dei 23 pazienti affetti da cHL sottoposti a HSCT allogenico dopo trattamento con pembrolizumab, 6 pazienti (26%) hanno sviluppato GVHD, che è risultata fatale in 1 caso, e 2 pazienti (9%) in seguito a terapia di condizionamento ad intensità ridotta hanno sviluppato una VOD epatica severa che è risultata fatale in 1 caso. I 23 pazienti sottoposti a HSCT allogenico hanno avuto un follow-up mediano post-trapianto di 5,1 mesi (range: 0-26,2 mesi).

#### Immunogenicità

Negli studi clinici su pazienti trattati con pembrolizumab 2 mg/kg ogni tre settimane, 200 mg ogni tre settimane o 10 mg/kg ogni due o tre settimane, 36 (1,8 %) dei 2.034 pazienti valutabili è risultato

positivo 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 anticorpo anti-pembrolizumab o neutralizzante pembrolizumab.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Non esistono informazioni sul sovradosaggio con pembrolizumab.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali. Codice ATC: L01XC18

#### 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Dosaggio per pazienti con melanoma e con NSCLC precedentemente trattati*

Negli studi clinici che hanno confrontato pembrolizumab alla dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane, 10 mg/kg ogni 3 settimane e 10 mg/kg ogni 2 settimane in pazienti con melanoma o in pazienti con NSCLC precedentemente trattati, l'efficacia e la sicurezza sono stati simili. La dose raccomandata è 2 mg/kg ogni 3 settimane.

#### Melanoma

##### *KEYNOTE-006: studio clinico 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, 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 ogni 2 (n=279) o 3 settimane (n=277) o a ricevere ipilimumab 3 mg/kg 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  $\geq 65$  anni (età mediana 62 anni [range 18-89]) e il 98 % era di razza 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 globale (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 ogni 3 settimane n=277	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane n=279	Ipilimumab 3 mg/kg ogni 3 settimane n=278
<b>OS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Mediana in mesi (IC 95%)	Non raggiunta (24; ND)	Non raggiunta (22; ND)	16 (14; 22)
<b>PFS</b>			
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 <sup>†</sup>	< 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)
<b>Migliore risposta globale</b>			
ORR % (IC 95%)	36% (30; 42)	37% (31; 43)	13% (10; 18)
Risposta completa %	13%	12%	5%
Risposta parziale %	23%	25%	8%
<b>Durata della risposta<sup>‡</sup></b>			
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% <sup>§</sup>	71% <sup>§</sup>	70% <sup>§</sup>

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

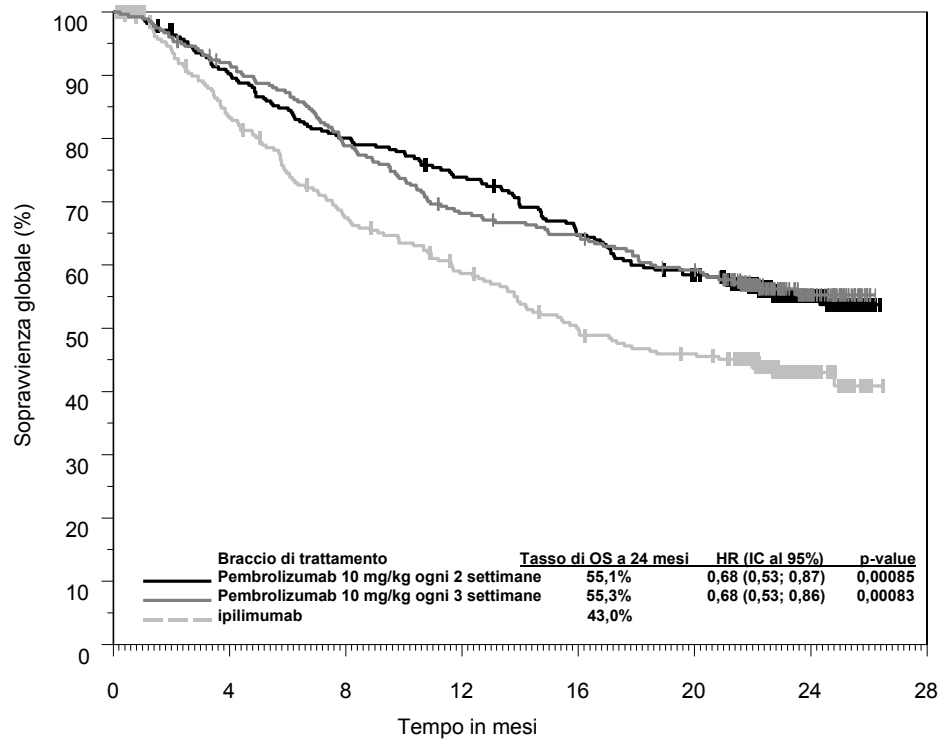
† In base al Log rank test stratificato

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

§ In base alle stime di Kaplan-Meier

ND = non disponibile

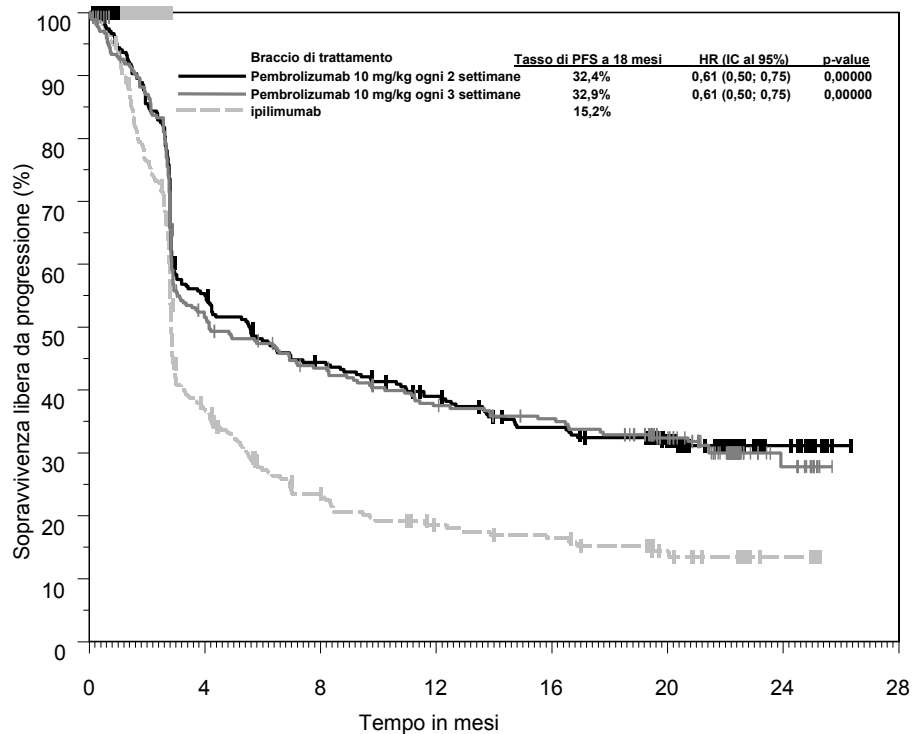
**Figura 1: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-006 (popolazione intent-to-treat)**



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 clinico 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 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 (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-correlate 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$ .

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 programmata potevano passare all'altro braccio di trattamento (crossover) e ricevere in doppio cieco 2 mg/kg o 10 mg/kg di pembrolizumab ogni 3 settimane.

Dei 540 pazienti, il 61 % era di sesso maschile, il 43 % aveva un'età  $\geq 65$  anni (età mediana 62 anni [range 15-89]) e il 98 % era di razza 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 stati 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**

<b>Endpoint</b>	<b>Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane n=180</b>	<b>Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane n=181</b>	<b>Chemioterapia  n=179</b>
<b>PFS</b>			
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)
<b>OS</b>			
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)
<b>Migliore risposta globale</b>			
ORR % (IC 95%)	22% (16; 29)	28% (21; 35)	5% (2; 9)
Risposta completa %	3%	7%	0%
Risposta parziale %	19%	20%	5%
<b>Durata della risposta§</b>			
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

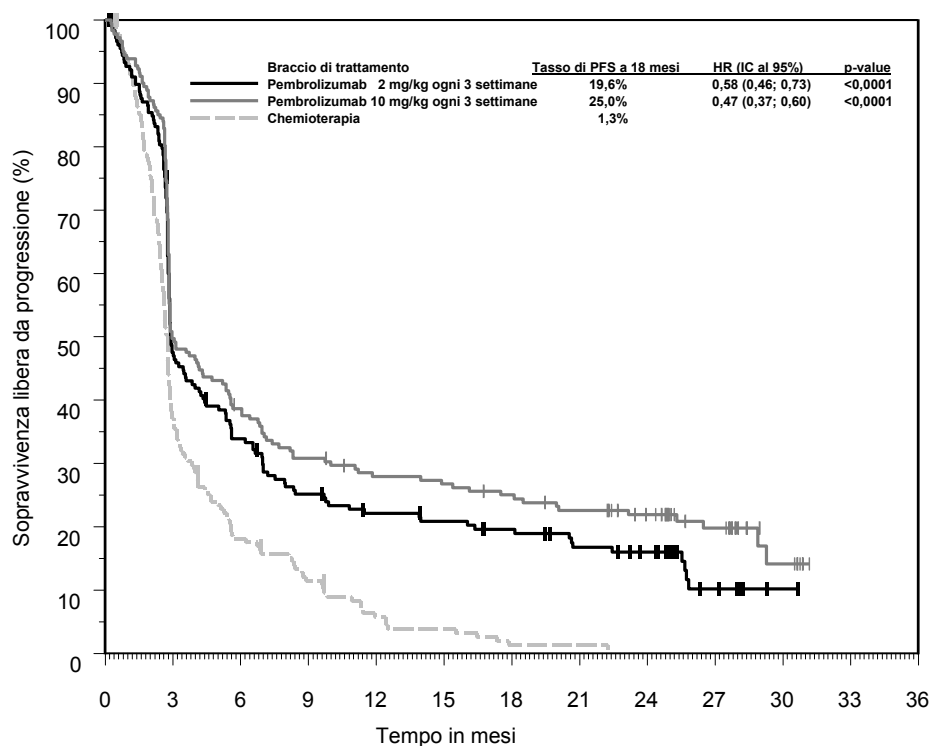
† In base al Log rank test stratificato

‡ Non statisticamente significativo dopo aggiustamento per molteplicità

§ In base ai pazienti con una migliore risposta globale 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 casuale al trattamento con pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane o 10 mg/kg 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 pembrolizumab, il 53 % era di sesso maschile, il 33 % di età  $\geq 65$  anni e l'età mediana era di 59 anni (range 18-88). Tutti i pazienti tranne due erano di razza 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 pembrolizumab, il 63 % era di sesso maschile, il 35 % di età  $\geq 65$  anni e l'età mediana era di 60 anni (range 35-80). Tutti i pazienti tranne uno erano di razza 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 alla dose raccomandata 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 ogni 3 settimane in pazienti precedentemente trattati con ipilimumab n=89	Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane in pazienti naïve al trattamento con ipilimumab n=51
<b>Migliore risposta globale secondo IRO<sup>†</sup></b>		
ORR %, (IC 95%)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Risposta completa	7%	12%
Risposta parziale	19%	24%
Tasso di controllo della malattia % <sup>‡</sup>	48%	49%
<b>Durata della risposta<sup>§</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
% in corso a 24 mesi <sup>¶</sup>	75%	71%
<b>PFS</b>		
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%
<b>OS</b>		
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 pembrolizumab ogni 3 settimane, i risultati erano simili a quelli osservati in pazienti trattati con 2 mg/kg 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**

Endpoint	BRAF wild type		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
	Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane (n=136)	Chemioterapia (n=137)	Pembrolizumab 2 mg/kg 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 per 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**

Endpoint	BRAF wild type		BRAF mutato senza un precedente trattamento con inibitore di BRAF		BRAF mutato con un precedente trattamento con inibitore di BRAF	
	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab 10 mg/kg 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 per sottogruppo in pazienti che erano PD-L1 positivi (espressione di PD-L1 in  $\geq 1$  % delle cellule tumorali e immunitarie associate al tumore) 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 immunostochimico 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 ogni 3 settimane	Chemioterapia	Pembrolizumab 2 mg/kg 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 per 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 ogni 2 o 3 settimane (dati aggregati)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/kg 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.

### NSCLC

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

La sicurezza e l'efficacia di pembrolizumab sono state studiate nel KEYNOTE-024, uno studio multicentrico, controllato per il trattamento di NSCLC metastatico non precedentemente trattato. I pazienti esprimevano PD-L1 con tumour proportion score (TPS)  $\geq 50$  % in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab alla dose di 200 mg ogni 3 settimane (n=154) o una chemioterapia contenente platino scelta dallo sperimentatore (n=151; pemetrexed+carboplatino, pemetrexed+cisplatino, gemcitabina+cisplatino, gemcitabina+carboplatino o paclitaxel+carboplatino. I pazienti con tumore ad istologia non squamosa 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 in grado di trarne beneficio clinico dallo sperimentatore. 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 per 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 razza bianca e 15 % di razza 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 la ORR (valutati dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1). Nella Tabella 10 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione ITT.

**Tabella 10: Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-024**

<b>Endpoint</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=154</b>	<b>Chemioterapia  n=151</b>
<b>PFS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	73 (47 %)	116 (77 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,50 (0,37; 0,68)	
p-value <sup>†</sup>	<0,001	
Mediana in mesi (IC 95 %)	10,3 (6,7; ND)	6,0 (4,2; 6,2)
<b>OS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	44 (29 %)	64 (42 %)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,60 (0,41; 0,89)	
p-value <sup>†</sup>	0,005	
Mediana in mesi (IC 95 %)	Non raggiunta (ND; ND)	Non raggiunta (9,4; ND)
<b>Tasso di risposta obiettiva</b>		
ORR % (IC 95 %)	45 % (37; 53)	28 % (21; 36)
Risposta completa %	4 %	1 %
Risposta parziale %	41 %	27 %
<b>Durata della risposta<sup>‡</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
% con durata ≥ 6 mesi	88 % <sup>§</sup>	59 % <sup>¶</sup>

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

† In base al Log rank test stratificato

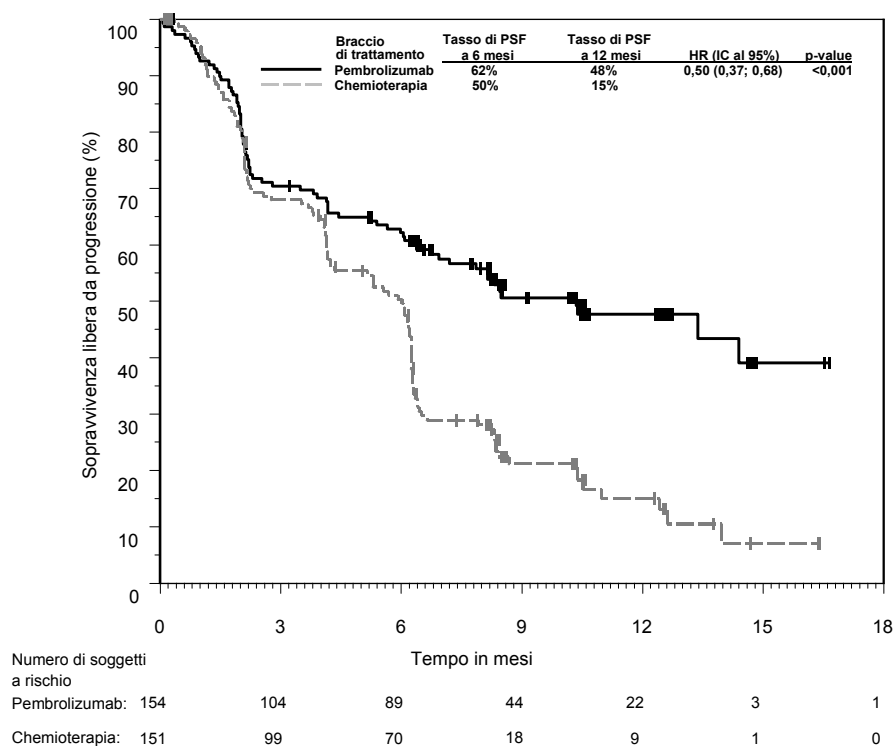
‡ In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta confermata completa o parziale

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

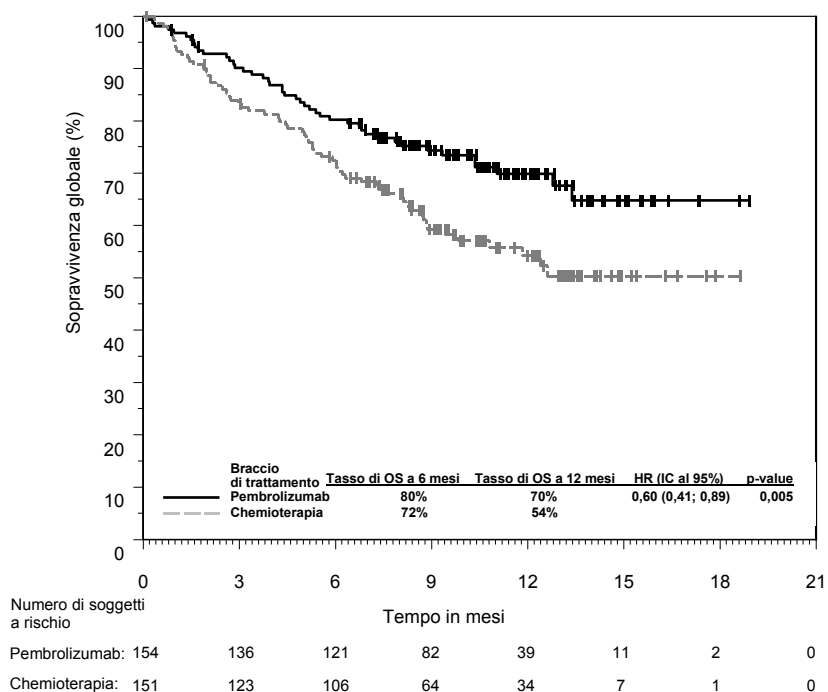
¶ In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 16 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

ND = non disponibile

**Figura 4: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-024 (popolazione intent-to-treat)**



**Figura 5: 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 in 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-010: studio clinico 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  $\geq 1$  % in base al PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. I pazienti con mutazione di attivazione di EGFR o translocazione di ALK avevano avuto anche una progressione della malattia in 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 (n=344) o 10 mg/kg (n=346) ogni 3 settimane o docetaxel a una dose di 75 mg/m<sup>2</sup> 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 razza bianca e 21 % di razza 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 %); M1 (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 valutate da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano l'ORR e la durata della risposta. Nella Tabella 11 sono riassunti i principali risultati di efficacia per l'intera popolazione (TPS  $\geq 1$  %) e per i pazienti con TPS  $\geq 50$  % e la curva di Kaplan-Meier per l'OS (TPS  $\geq 1$  %) è mostrata nella Figura 6.

**Tabella 11: Risposta a pembrolizumab 2 o 10 mg/kg ogni 3 settimane in pazienti con esperienza di terapia pregressa affetti da NSCLC nello studio KEYNOTE-010**

Endpoint	Pembrolizumab 2 mg/kg ogni 3 settimane	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane
<b>TPS ≥ 1%</b>			
Numero di pazienti	344	346	343
<b>OS</b>			
Numero (%) di pazienti con evento	172 (50%)	156 (45%)	193 (56%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,71 (0,58; 0,88)	0,61 (0,49; 0,75)	---
p-value <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediana in mesi (IC 95%)	10,4 (9,4; 11,9)	12,7 (10,0; 17,3)	8,5 (7,5; 9,8)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
Numero (%) di pazienti con evento	266 (77%)	255 (74%)	257 (75%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,88 (0,73; 1,04)	0,79 (0,66; 0,94)	---
p-value <sup>†</sup>	0,068	0,005	---
Mediana in mesi (IC 95%)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,6; 4,3)	4,0 (3,1; 4,2)
<b>Tasso di risposta globale<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (IC 95%)	18% (14; 23)	18% (15; 23)	9% (7; 13)
<b>Durata della risposta<sup>§,#,P</sup></b>			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (0,7+; 20,1+)	Non raggiunta (2,1+; 17,8+)	6,2 (1,4+; 8,8+)
% in corso	73%	72%	34%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Numero di pazienti	139	151	152
<b>OS</b>			
Numero (%) di pazienti con evento	58 (42%)	60 (40%)	86 (57%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,54 (0,38; 0,77)	0,50 (0,36; 0,70)	---
p-value <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediana in mesi (IC 95%)	14,9 (10,4; ND)	17,3 (11,8; ND)	8,2 (6,4; 10,7)
<b>PFS<sup>§</sup></b>			
Numero (%) di pazienti con evento	89 (64%)	97 (64%)	118 (78%)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,58 (0,43; 0,77)	0,59 (0,45; 0,78)	---
p-value <sup>†</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	< 0,001 <sup>‡</sup>	---
Mediana in mesi (IC 95%)	5,2 (4,0; 6,5)	5,2 (4,1; 8,1)	4,1 (3,6; 4,3)
<b>Tasso di risposta globale<sup>§</sup></b>			
ORR % <sup>¶</sup> (IC 95%)	30% (23; 39)	29% (22; 37)	8% (4; 13)
<b>Durata della risposta<sup>§,#,B</sup></b>			
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (0,7+; 16,8+)	Non raggiunta (2,1+; 17,8+)	8,1 (2,1+; 8,8+)
% in corso	76%	75%	33%

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

† In base al Log rank test stratificato

‡ Statisticamente significativo in base ad un pre-specificato livello  $\alpha$  aggiustato per molteplicità

§ Valutato da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco (BICR) sulla base dei criteri RECIST 1.1

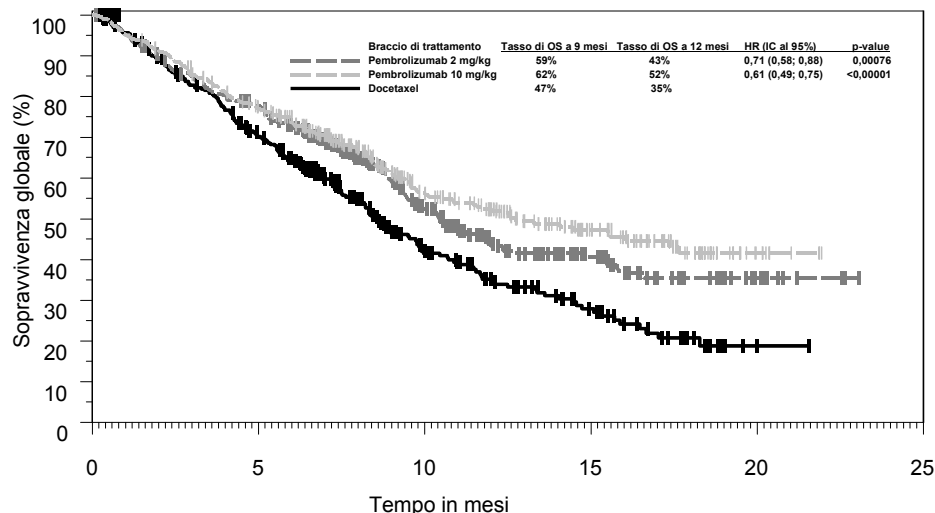
¶ Tutte le risposte erano risposte parziali

# In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta confermata completa o parziale

B Comprende 30, 31 e 2 pazienti con risposte in corso da 6 o più mesi rispettivamente nei bracci pembrolizumab

- 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg e docetaxel
- <sup>B</sup> Comprende 22, 24 e 1 paziente con risposte in corso da 6 o più mesi rispettivamente nei bracci pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg e docetaxel

**Figura 6: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-010 (pazienti con espressione di PD-L1 tumour proportion score  $\geq$  1%, popolazione intent-to-treat)**



Numero di soggetti a rischio	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab 2 mg/kg:	344	259	115	49	12	0
Pembrolizumab 10 mg/kg:	346	255	124	56	6	0
Docetaxel:	343	212	79	33	1	0

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

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

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

### Linfoma di Hodgkin classico

#### KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013: studi in aperto in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico (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 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 %  $\geq$  65 anni); 54 % di sesso maschile; 88 % di razza 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 35 % 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 36 % era stato precedentemente sottoposto a radioterapia. I sottotipi di malattia erano 80 % 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 %  $\geq$  65 anni); 58 % di sesso maschile; 94 % di razza 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'87 % era refrattario ad almeno una precedente linea di terapia, incluso il 39 % 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 42 % era stato precedentemente trattato con radioterapia. I sottotipi di malattia erano 97 % sclerosi nodulare e 3 % cellularità mista.

I principali outcome di efficacia (ORR e CRR) sono stati valutati da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco in accordo ai criteri rivisti nel 2007 dall'International Working Group (IWG). Gli outcome secondari di efficacia erano la durata della risposta, la PFS e l'OS. La risposta è stata valutata in KN087 e KN013 ogni 12 e 8 settimane, rispettivamente, con la prima valutazione post-basale programmata alla settimana 12. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 12.

**Tabella 12: Risultati di efficacia negli studi KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087<sup>a</sup></b>	<b>KEYNOTE-013<sup>b</sup></b>
<b>Endpoint</b>	Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane n=31
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>c</sup></b>		
ORR % (IC 95 %)	69% (62,3; 75,2)	58% (39,1; 75,5)
Remissione Completa	22%	19%
Remissione Parziale	47%	39%
<b>Durata della risposta<sup>c</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	11,1 (0,0+; 11,1) <sup>d</sup>	Non raggiunta (0,0+; 26,1+) <sup>e</sup>
% con durata ≥ 6 mesi	76% <sup>f</sup>	80% <sup>g</sup>
% con durata ≥ 12 mesi	---	70% <sup>h</sup>
<b>Tempo alla risposta</b>		
Mediana in mesi (range)	2,8 (2,1; 8,8) <sup>d</sup>	2,8 (2,4; 8,6) <sup>e</sup>
<b>PFS<sup>c</sup></b>		
Numero (%) di pazienti con evento	70 (33%)	18 (58%)
Mediana in mesi (IC 95 %)	11,3 (10,8; Non raggiunta)	11,4 (4,9; 27,8)
Tasso di PFS a 6 mesi	72%	66%
Tasso di PFS a 9 mesi	62%	---
Tasso di PFS a 12 mesi	---	48%
<b>OS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	4 (2%)	4 (13%)
Tasso di OS a 6 mesi	99,5%	100%
Tasso di OS a 12 mesi	97,6%	87,1%

<sup>a</sup> Tempo mediano di follow-up di 10,1 mesi

<sup>b</sup> Tempo mediano di follow-up di 28,7 mesi

<sup>c</sup> Valutata da un comitato di revisione centrale indipendente in cieco in accordo ai criteri rivisti nel 2007 dall'International Working Group (IWG) tramite scansione PET CT

<sup>d</sup> Basata sui pazienti in risposta (n=145) secondo revisione indipendente

<sup>e</sup> Basata sui pazienti in risposta (n=18) secondo revisione indipendente

<sup>f</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 31 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

<sup>g</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 9 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

<sup>h</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier; comprende 7 pazienti con risposte della durata di 12 o più mesi

### Sicurezza ed efficacia nei pazienti anziani

Complessivamente, negli studi KEYNOTE-087 e KEYNOTE-013 sono stati trattati con pembrolizumab 20 pazienti di età ≥ 65 anni affetti da cHL. I dati provenienti da questi pazienti sono troppo limitati per poter trarre delle conclusioni sulla sicurezza o l'efficacia in tale popolazione.

### Carcinoma uroteliale

#### KEYNOTE-045: studio clinico 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, 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 KEYTRUDA 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<sup>2</sup> (n=84), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84), o vinflunina 320 mg/m<sup>2</sup> (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 in grado di trarne beneficio clinico dallo sperimentatore. 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 cancro uroteliale metastatico. I pazienti con Performance Status ECOG pari a 2 dovevano avere un'emoglobina  $\geq 10$  g/dL, non potevano avere metastasi epatiche e dovevano avere ricevuto l'ultima dose del loro precedente trattamento chemioterapico  $\geq 3$  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 razza bianca e 23 % di razza 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 valutate dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1. Gli outcome secondari di efficacia erano la ORR (valutata dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1) e la durata della risposta. Nella Tabella 13 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione ITT. La Figura 7 mostra la curva di Kaplan-Meier per l'OS. 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 13: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale precedentemente trattati con chemioterapia nello studio KEYNOTE-045**

<b>Endpoint</b>	<b>Pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane n=270</b>	<b>Chemioterapia  n=272</b>
<b>OS</b>		
Numero (%) di pazienti con evento	155 (57%)	179 (66%)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,73 (0,59; 0,91)	
p-value <sup>†</sup>	0,002	
Mediana in mesi (IC 95 %)	10,3 (8,0; 11,8)	7,4 (6,1; 8,3)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Numero (%) di pazienti con evento	218 (81%)	219 (81%)
Hazard ratio* (IC 95 %)	0,98 (0,81; 1,19)	
p-value <sup>†</sup>	0,416	
Mediana in mesi (IC 95 %)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,3; 3,5)
<b>Tasso di risposta obiettiva<sup>‡</sup></b>		
ORR % (IC 95%)	21% (16; 27)	11% (8; 16)
p-value <sup>§</sup>	0,001	
Risposta completa	7%	3%
Risposta parziale	14%	8%
Malattia stabile	17%	34%
<b>Durata della risposta<sup>‡,¶</sup></b>		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,6+; 15,6+)	4,3 (1,4+; 15,4+)
Numero (% <sup>#</sup> ) di pazienti con durata ≥6 mesi	41 (78%)	7 (40%)
Numero (% <sup>#</sup> ) di pazienti con durata ≥12 mesi	14 (68%)	3 (35%)

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

<sup>†</sup> In base al Log rank test stratificato

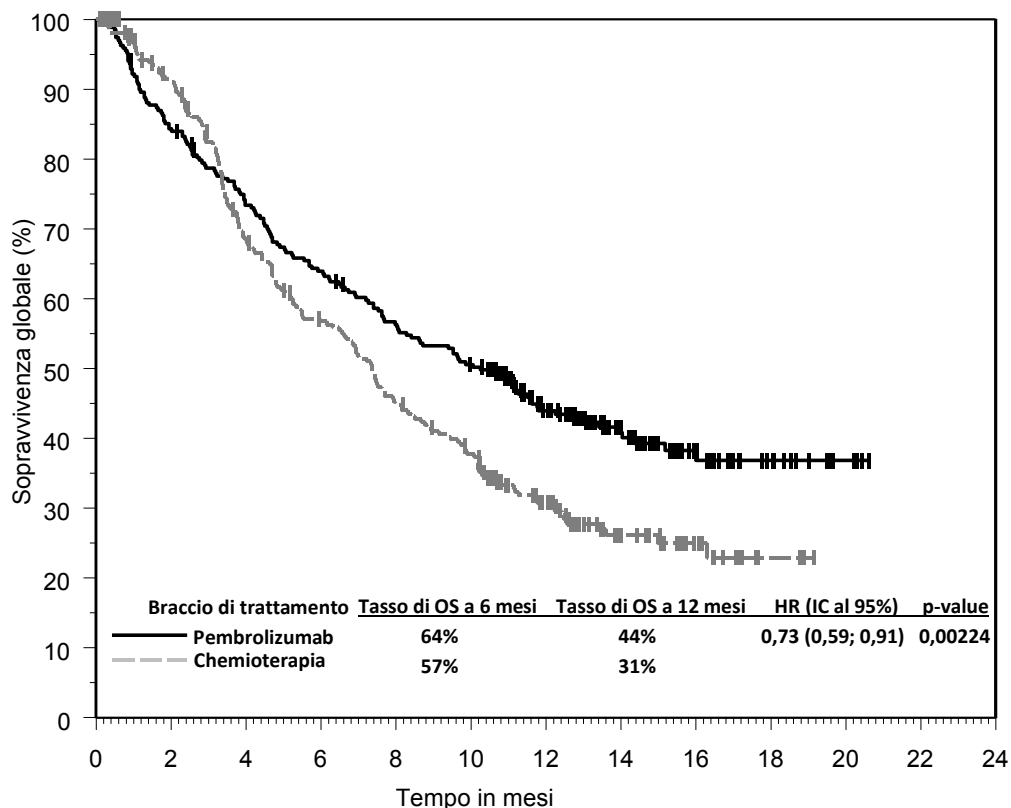
<sup>‡</sup> Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

<sup>§</sup> In base al metodo di Miettinen e Nurminen

<sup>¶</sup> In base ai pazienti con una migliore risposta globale quale risposta confermata completa o parziale

<sup>#</sup> In base alle stime di Kaplan-Meier

**Figura 7: Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale per braccio di trattamento nello studio KEYNOTE-045 (popolazione intent-to-treat)**



Numero di soggetti a rischio	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Pembrolizumab:	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemioterapia:	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

Nello studio KEYNOTE-045 è stata effettuata un'analisi in pazienti che avevano un PD-L1 Combined Positive Score (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 14).

**Tabella 14: OS da espressione di PD-L1**

Espressione di PD-L1	Pembrolizumab	Chemioterapia	Hazard Ratio* (IC 95%)
	<b>OS da espressione di PD-L1</b>		
	<b>Numero di eventi (numero di pazienti)</b>		
<10%	106 (186)	116 (176)	0,80 (0,61; 1,05)
≥10%	44 (74)	60 (90)	0,57 (0,37; 0,88)

\* 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 clinico 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 in grado di trarne beneficio clinico dallo sperimentatore. 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 razza bianca e 7 % di razza asiatica. L'87 % aveva malattia M1 e il 13 % 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 la ORR valutata 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 15 sono riassunti i principali risultati di efficacia per la popolazione dello studio sulla base di un tempo mediano di follow-up di 9,5 mesi per tutti i pazienti.

**Tabella 15: Risposta a pembrolizumab 200 mg ogni 3 settimane in pazienti con carcinoma uroteliale inleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino nello studio KEYNOTE-052**

Endpoint	n=370
<b>Tasso di risposta obiettiva*</b>	
ORR %, (IC 95%)	29% (25; 34)
Tasso di controllo della malattia †	47%
Risposta completa	7%
Risposta parziale	22%
Malattia stabile	18%
<b>Durata della risposta</b>	
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,4+; 19,6+)
% con durata ≥6 mesi	82%‡
<b>Tempo alla risposta</b>	
Mediana in mesi (range)	2,1 (1,3; 9,0)
<b>PFS*</b>	
Mediana in mesi (IC 95%)	2,3 (2,1; 3,4)
Tasso di PFS a 6 mesi	34%
<b>OS*</b>	
Mediana in mesi (IC 95%)	11,0 (10,0; 13,6)
Tasso di OS a 6 mesi	67%

\* 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 77 pazienti con risposte della durata di 6 o più mesi

Nello studio KEYNOTE-052 è stata effettuata un'analisi in pazienti che avevano un CPS per PD-L1 < 10 % (n=251; 68 %) o ≥ 10 % (n=110; 30 %) (vedere Tabella 16).

**Tabella 16: ORR da espressione di PD-L1**

Espressione di PD-L1	ORR % da espressione di PD-L1* (IC 95%)
	Pembrolizumab
<10%	21 (16,2; 26,7)
≥10%	47 (37,7; 57,0)

\*BICR-RECIST 1.1

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con pembrolizumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento di tutte le condizioni comprese nella categoria delle neoplasie maligne (tranne sistema nervoso, tessuto ematopoietico e linfoide) (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 ogni 2 o 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 (~7,5 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 sistemica di pembrolizumab è di ~0,2 L/die (CV: 37 %) e l'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) è di ~25 giorni (CV: 38 %).

### 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. Dopo somministrazioni ripetute si è notato che la clearance di pembrolizumab era indipendente dal tempo e l'accumulo a livello sistemico era approssimativamente 2,1 volte quando pembrolizumab veniva somministrato ogni 3 settimane. Le concentrazioni prossime allo stato stazionario di pembrolizumab sono state raggiunte entro 18 settimane; le concentrazioni minime ( $C_{min}$ ) mediane allo stato stazionario a 18 settimane erano all'incirca di 21 mcg/mL ad una dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane e di 28 mcg/mL ad una dose di 200 mg ogni 3 settimane. L'area mediana sotto la curva concentrazione tempo allo stato stazionario dopo 3 settimane ( $AUC_{0-3 \text{ settimane}}$ ) è stata di 658 mcg·die/mL ad una dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane e 876 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 state valutate in analisi farmacocinetiche di popolazione. I seguenti fattori non hanno esercitato effetti clinicamente importanti sulla clearance di pembrolizumab: età (range 15-94 anni), genere, razza, compromissione renale lieve o moderata, compromissione epatica lieve e massa tumorale. La relazione tra il peso corporeo e la clearance supporta l'uso sia della dose fissa che della dose basata sul peso corporeo, consentendo un controllo adeguato e simile dell'esposizione al farmaco.

### 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.

### 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 (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 e i pazienti con funzionalità epatica normale. Pembrolizumab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o 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 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  $\geq 200$  mg/kg, ovvero 19 volte l'esposizione nell'uomo alla massima dose clinicamente testata (10 mg/kg).

Non sono stati condotti studi di riproduzione negli animali con pembrolizumab. Si pensa che la via di PD-1/PD-L1 sia coinvolta nel mantenere la tolleranza nei confronti del feto durante tutta la gravidanza. È stato dimostrato in modelli murini di gravidanza che il blocco della via del segnale PD-L1 compromette la tolleranza nei confronti del feto e dà luogo ad un aumento di perdite fetali.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità animale con pembrolizumab. In studi di tossicologia a dose ripetuta a 1 mese e a 6 mesi condotti sulle scimmie, non ci sono stati effetti degni di nota sugli organi riproduttivi maschili e femminili; tuttavia, molti animali in questi studi non avevano raggiunto la maturità sessuale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-istidina  
L-istidina cloridrato monoidrato  
Saccarosio  
Polisorbato 80  
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

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, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo di 24 ore può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari a o inferiore a 25°C). 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 in clorobutile grigio rivestito e un sigillo in alluminio con una capsula rimovibile di colore blu scuro, contenente 100 mg di pembrolizumab.

Ogni scatola contiene un flaconcino.

## 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.
- 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, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo di 24 ore può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari a o inferiore a 25°C). Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso. 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 Limited  
Hertford Road  
Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU

Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1024/002

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP,  
Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland (MD) 21703  
Stati Uniti d'America

Boehringer Ingelheim (BIB)  
Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Straße 65  
88397 Biberach an der Riss  
Germania

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30, Heist-op-den-Berg  
B-2220, Belgio

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del

ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di KEYTRUDA in ogni Stato membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve accordarsi sul contenuto e sul formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza dei medici sul potenziale di:

- eventi avversi immuno-mediati
  - reazioni correlate all'infusione
- associati all'uso di KEYTRUDA e su come gestirli e come accrescere la consapevolezza dei pazienti e/o di coloro che li accudiscono sui segni e sui sintomi rilevanti per un'una precoce riconoscimento/individuazione di quegli eventi avversi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato membro dove KEYTRUDA è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/coloro che li accudiscono e che si prevede possano prescrivere e usare KEYTRUDA abbiano accesso al/venga fornito il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per il medico
- Materiale educativo per il paziente

**Il materiale educativo per il medico** deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- L'opuscolo delle Frequently Asked Questions (FAQ) per l'operatore sanitario.

L'opuscolo delle domande frequenti (FAQ) per l'operatore sanitario deve contenere i seguenti elementi chiave:

Elenco delle importanti reazioni avverse immuno-correlate (irARs) e dei loro sintomi comprese le precauzioni e il trattamento, come descritto nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto:

- irARs
    - Polmonite
    - Colite
    - Epatite
    - Nefrite
    - Endocrinopatie severe, inclusa ipofisite (compresi ipopituitarismo e insufficienza surrenale secondaria), diabete mellito di tipo 1, chetoacidosi diabetica, ipotiroidismo, ipertiroidismo e tiroidite
    - Reazioni cutanee severe incluse Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e Necrolisi Epidermica Tossica (TEN)
  - Altre irARs incluse: uveite, miosite, miocardite, pancreatite, sindrome di Guillain-Barré, rigetto del trapianto di organo solido a seguito del trattamento con pembrolizumab nei riceventi di organo da donatore
  - Rischio potenziale di "Gravi complicazioni del trapianto allogenico di cellule staminali in pazienti che hanno ricevuto in precedenza pembrolizumab per neoplasie ematologiche"
  - Reazioni correlate all'infusione.
- Dettagli su come ridurre al minimo i problemi di sicurezza mediante appropriate misure di monitoraggio e gestione
  - Sollecito a distribuire l'opuscolo informativo per il paziente e la Scheda di Allerta per il Paziente

**Il materiale educativo per il paziente** deve contenere:

- Opuscolo informativo per il paziente
- Scheda di Allerta per il Paziente

L'opuscolo informativo per il paziente e la Scheda di Allerta per il Paziente devono contenere i seguenti elementi chiave:

- Descrizione dei principali segni o sintomi delle irARs e dell'importanza di informare immediatamente il medico in caso di comparsa dei sintomi
- Richiamo all'importanza di non cercare di trattare autonomamente alcun sintomo senza avere prima consultato l'operatore sanitario
- Informazioni sulla possibilità per i pazienti trattati con pembrolizumab e successivamente sottoposti a trapianto di cellule staminali con cellule da donatore (allogeniche) di andare incontro a gravi complicazioni in corso di trapianto e che possano portare alla morte, e che il medico monitorerà l'insorgenza di queste complicazioni. Questi pazienti devono informare il medico che effettua il trapianto che in passato sono stati sottoposti ad un trattamento con pembrolizumab.
- Richiamo all'importanza di portare sempre con sé la Scheda di Allerta per il Paziente e di mostrarla in occasione di tutte le visite mediche effettuate da operatori sanitari diversi dal medico prescrittore (ad es. gli operatori sanitari del pronto soccorso).

La Scheda rammenta al paziente i principali sintomi che devono essere riferiti immediatamente al medico/infermiere. Inoltre richiede al paziente di inserire i recapiti del medico e di mettere gli altri medici a conoscenza del trattamento con KEYTRUDA.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
1. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P087, uno studio clinico di fase II di MK-3475 (Pembrolizumab) in soggetti affetti da Linfoma di Hodgkin Classico (cHL) Recidivato o Refrattario (R/R) – Rapporto finale dello studio	3Q 2021
2. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P013, uno studio clinico multi-coorte di fase Ib di MK-3475 (pembrolizumab) in soggetti con neoplasie ematologiche – Rapporto finale dello studio	1Q 2019
3. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P204: uno studio clinico di fase III, randomizzato, in aperto, di confronto tra Pembrolizumab e Brentuximab Vedotin in soggetti affetti da Linfoma di Hodgkin Classico Recidivato o Refrattario – Rapporto finale dello studio	2Q 2021

Descrizione	Termine
<p>4. Deve essere ulteriormente indagato il valore dei biomarcatori quali predittori dell'efficacia di pembrolizumab, nello specifico:</p> <p>Si devono condurre indagini su ulteriori biomarcatori, diversi dallo stato di espressione di PD-L1 mediante immunistochemica (IHC) (ad es. PD-L2, firma RNA, ecc.), predittivi dell'efficacia di pembrolizumab, e allo stesso tempo devono essere fornite maggiori informazioni sul pattern di espressione di PD-L1 riscontrato negli studi in corso nel NSCLC (P001, P010, P024 e P042) e negli studi nel carcinoma uroteliale (KN045, KN052):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dati sulla firma genetica mediante tecnologia Nanostring su RNA</li> <li>• colorazione IHC per PD-L2</li> <li>• dati sul profilo RNA e siero-proteomico</li> </ul>	<p>2Q 2020 2Q 2019</p>
<p>5. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P045: uno Studio Clinico di Fase III, Randomizzato, di Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel o Vinflunina in Soggetti con Carcinoma Uroteliale Metastatico Ricorrente o Progressivo – Rapporto Finale dello Studio</p>	<p>3Q 2018</p>
<p>6. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio P052: uno Studio Clinico di Fase II di Pembrolizumab (MK-3475) in Soggetti con Carcinoma Uroteliale Metastatico o Avanzato/Non resecabile – Rapporto Finale dello Studio</p>	<p>2Q 2019</p>
<p>7. Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto dello studio P361: uno Studio Clinico di Fase III, Randomizzato, Controllato di Pembrolizumab con o senza Chemioterapia di Combinazione a base di Platino versus Chemioterapia in Soggetti con Carcinoma Uroteliale Metastatico o Avanzato – Rapporto dello Studio</p>	<p>2Q 2019</p>



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KEYTRUDA 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
pembrolizumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Un flaconcino di polvere contiene 50 mg di pembrolizumab. Dopo ricostituzione, 1 mL di concentrato  
contiene 25 mg di pembrolizumab.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso.  
Esclusivamente per uso singolo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

I flaconcini ricostituiti e/o le sacche per infusione endovenosa diluite devono essere conservati in  
frigorifero (2°C – 8°C) per un tempo complessivo massimo di 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1024/001 (1 flaconcino)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

KEYTRUDA 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
pembrolizumab  
Usa endovenoso  
e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO PER PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
pembrolizumab  
100 mg/4 mL

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Un flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di pembrolizumab. Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso dopo diluizione.  
Esclusivamente per uso singolo.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Non agitare.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

La soluzione diluita può essere conservata in frigorifero (2°C – 8°C) per un tempo complessivo massimo di 24 ore.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1024/002 (1 flaconcino)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC: {numero}  
SN: {numero}  
NN: {numero}



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

KEYTRUDA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
pembrolizumab  
100 mg/4 mL  
e.v.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO PER PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### KEYTRUDA 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione pembrolizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga la Scheda di Allerta con lei durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA
3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KEYTRUDA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve

KEYTRUDA contiene il principio attivo pembrolizumab, che è un anticorpo monoclonale. KEYTRUDA agisce aiutando il sistema immunitario a combattere il cancro.

KEYTRUDA è usato negli adulti per trattare:

- un tipo di cancro della pelle chiamato melanoma
- un tipo di cancro del polmone chiamato cancro del polmone non a piccole cellule
- un tipo di cancro chiamato linfoma di Hodgkin classico
- un tipo di cancro chiamato cancro della vescica (carcinoma uroteliale).

Le persone prendono KEYTRUDA quando il cancro si è diffuso o non può essere rimosso chirurgicamente.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA

**KEYTRUDA non le deve essere somministrato:**

- se è allergico a pembrolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Si rivolga al medico se non è sicuro.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima del trattamento con KEYTRUDA.

Prima che le venga somministrato KEYTRUDA informi il medico se:

- ha una malattia autoimmune (una condizione nella quale il corpo attacca le proprie cellule)
- ha una polmonite o un'infezione dei polmoni

- le è stato precedentemente somministrato ipilimumab, un altro medicinale per il trattamento del melanoma, e ha avuto gravi effetti indesiderati causati da quel medicinale
- ha avuto una reazione allergica ad altre terapie con anticorpi monoclonali
- ha o ha avuto un'infezione virale cronica del fegato, compresa l'epatite B (HBV) o l'epatite C (HCV)
- ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
- ha un danno al fegato
- ha un danno al rene
- è stato sottoposto ad un trapianto di organo solido

La somministrazione di KEYTRUDA può causare alcuni gravi effetti indesiderati. È possibile che si verifichi più di un effetto indesiderato allo stesso tempo.

Nel caso abbia una delle seguenti condizioni, chiami o vada subito dal medico. Il medico può dare altri medicinali al fine di prevenire complicazioni più gravi e ridurre i sintomi. Il medico può sospendere la dose successiva di KEYTRUDA o interrompere il trattamento con KEYTRUDA.

- infiammazione dei polmoni, che può comprendere respiro corto, dolore al torace o tosse (che può essere fatale)
- infiammazione dell'intestino, che può comprendere diarrea o evacuazione di feci più frequentemente rispetto al solito, feci scure, nerastre, appiccicose o feci contenenti sangue o muco, forte dolore o dolenzia dell'addome, nausea, vomito
- infiammazione del fegato, che può comprendere nausea o vomito, perdita di appetito, dolore alla parte destra dell'addome, colorazione giallastra della pelle o della parte bianca dell'occhio, urine scure, o più facile insorgenza rispetto alla norma di sanguinamento o formazione di lividi
- infiammazione dei reni, che può comprendere cambiamenti della quantità o del colore delle urine
- infiammazione delle ghiandole ormonali (soprattutto tiroide, ipofisi e ghiandole surrenali), che può comprendere accelerazione del battito cardiaco, perdita di peso, aumento della sudorazione, aumento di peso, perdita di capelli, sensazione di freddo, stitichezza, voce più profonda, dolori muscolari, capogiro o svenimenti, mal di testa che non passano o un mal di testa insolito
- diabete di tipo 1, che può comprendere più appetito o più sete rispetto al solito, necessità di urinare più spesso o perdita di peso
- infiammazione degli occhi, che può comprendere alterazioni della vista
- infiammazione nei muscoli, che può comprendere dolore o debolezza muscolare
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può comprendere respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace
- infiammazione del pancreas, che può comprendere dolore addominale, nausea e vomito
- infiammazione della pelle, che può comprendere eruzione cutanea, prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (che può essere fatale)
- reazioni da infusione, che possono comprendere respiro corto, prurito o eruzione cutanea, capogiro o febbre

**Complicazioni del trapianto di cellule staminali che utilizza le cellule staminali di un donatore (trapianto allogenico) dopo trattamento con KEYTRUDA.** Queste complicazioni possono essere gravi e possono portare alla morte. Qualora lei sia sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali, la persona che la assisterà dovrà monitorare la comparsa di segni di complicazioni. Se si sta sottoponendo ad un trapianto di cellule staminali, informi il medico che effettua il trapianto che in passato ha ricevuto pembrolizumab.

### **Bambini e adolescenti**

KEYTRUDA non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e KEYTRUDA**

Informi il medico

- Se sta assumendo altri medicinali che indeboliscono il sistema immunitario. Esempi di questi medicinali possono comprendere i corticosteroidi, come il prednisone. Questi medicinali possono interferire con l'effetto di KEYTRUDA. Tuttavia, una volta che è in trattamento con KEYTRUDA, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che può avere con KEYTRUDA.
- Se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza**

- KEYTRUDA non deve essere usato se è in corso una gravidanza, a meno che il medico non le raccomandi in modo specifico di farlo.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico.
- KEYTRUDA può danneggiare il bambino che porta in grembo o causarne la morte.
- Se lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo adeguato di contraccezione durante il trattamento con KEYTRUDA e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

### **Allattamento**

- Se sta allattando, informi il medico.
- Non allatti durante il trattamento con KEYTRUDA.
- Non è noto se KEYTRUDA passi nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si metta alla guida di veicoli o non utilizzi macchinari dopo che le è stato somministrato KEYTRUDA a meno che non sia sicuro di sentirsi bene. Una sensazione di stanchezza o debolezza è un effetto indesiderato molto comune di KEYTRUDA. Tale sensazione può compromettere la sua capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA**

KEYTRUDA le sarà somministrato in ospedale o in una clinica sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del cancro.

- Il medico le somministrerà KEYTRUDA tramite una infusione nella vena (via endovenosa) che durerà all'incirca 30 minuti, ogni 3 settimane.
- Sarà il medico a decidere il numero di trattamenti di cui ha bisogno.

La dose raccomandata è di:

- 200 mg di pembrolizumab se ha un cancro del polmone non a piccole cellule non precedentemente trattato con chemioterapia, il linfoma di Hodgkin classico o se ha un cancro della vescica.
- 2 mg di pembrolizumab per chilogrammo di peso corporeo se ha un melanoma o se ha un cancro del polmone non a piccole cellule precedentemente trattato con chemioterapia.

### **Se salta un appuntamento per la somministrazione di KEYTRUDA**

- Chiami immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.
- È molto importante non saltare la somministrazione.

### **Se smette di prendere KEYTRUDA**

Se smette il trattamento l'effetto del medicinale può cessare. Non smetta il trattamento con KEYTRUDA se prima non ne ha discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento, si rivolga al medico.

Troverà anche questa informazione nella Scheda di Allerta per il Paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che conservi questa Scheda di Allerta e la mostri al partner o a coloro che la accudiscono.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento con KEYTRUDA possono insorgere alcuni effetti indesiderati gravi. Vedere paragrafo 2.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

##### **Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)**

- diarrea; nausea
- prurito; eruzione cutanea
- sensazione di stanchezza

##### **Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)**

- dolore articolare
- diminuzione del numero di globuli rossi
- problemi alla ghiandola tiroidea; vampate di calore
- sensazione di diminuzione dell'appetito
- mal di testa; capogiro; cambiamento nel senso del gusto
- infiammazione dei polmoni; respiro corto; tosse
- infiammazione dell'intestino; bocca secca
- dolore allo stomaco; stitichezza; vomito
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; chiazze di cute che hanno perso il colore
- dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nei muscoli e nelle ossa; dolore nelle braccia o nelle gambe; dolore articolare con gonfiore
- gonfiore; insolita stanchezza o debolezza; brividi; malattia simil-influenzale; febbre
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue; test di funzionalità renale alterati
- reazione correlata all'infusione del medicinale

##### **Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)**

- un numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili, leucociti, linfociti ed eosinofili); diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento)
- infiammazione della ghiandola ipofisaria situata alla base del cervello; diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; infiammazione della tiroide
- diabete di tipo 1; diminuzione di sodio, potassio e calcio nel sangue
- disturbi del sonno
- convulsioni; mancanza di energia; infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe
- secchezza dell'occhio; infiammazione degli occhi; dolore, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; vedere macchie
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace
- pressione del sangue alta
- infiammazione del pancreas
- infiammazione del fegato
- cute secca, pruriginosa; cute ispessita, a volte squamosa; perdita di capelli; infiammazione della cute; problema cutaneo simile all'acne; cambiamenti del colore dei capelli; piccole tumefazioni, protuberanze o piaghe della cute
- infiammazione della guaina che riveste i tendini
- infiammazione dei reni
- aumento del livello di amilasi, un enzima che scompone gli amidi; aumento del calcio nel sangue

**Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)**

- risposta infiammatoria contro piastrine o globuli rossi
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- un'inflammatione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi nelle estremità; una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente
- un foro nel piccolo intestino
- formazione sotto la cute di tumefazioni rosse, dolenti alla pressione
- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (necrolisi epidermica tossica o sindrome di Stevens-Johnson)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare KEYTRUDA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita o diluita deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo complessivo di 24 ore dalla ricostituzione può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari o inferiori a 25°C). Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso.

Non conservare eventuali porzioni inutilizzate della soluzione di infusione per riutilizzarle. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene KEYTRUDA**

Il principio attivo è pembrolizumab. Un flaconcino contiene 50 mg di pembrolizumab.

Dopo la ricostituzione, 1 mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.

Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio e polisorbato 80.

**Descrizione dell'aspetto di KEYTRUDA e contenuto della confezione**

KEYTRUDA è una polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro.

È disponibile in scatole contenenti un flaconcino in vetro.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road

Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

**Produttore**

Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com



**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

## Preparazione e somministrazione

- Prima della ricostituzione, il flaconcino di polvere liofilizzata può essere conservato fuori dal frigorifero (temperature pari o inferiori a 25°C) per un massimo di 24 ore.
- Aggiungere asetticamente 2,3 mL di acqua per preparazioni iniettabili fino a ottenere una soluzione di 25 mg/mL (pH 5,2-5,8) di KEYTRUDA. Ogni flaconcino contiene un eccesso di prodotto di 10 mg (0,4 mL) per assicurare il recupero di 50 mg di KEYTRUDA per flaconcino. Dopo la ricostituzione, 1 mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.
- Per evitare la formazione di schiuma, iniettare l'acqua lungo le pareti del flaconcino e non direttamente sulla polvere liofilizzata.

- Ruotare lentamente il flaconcino per ricostituire la polvere liofilizzata. Lasciare riposare per un massimo di 5 minuti per consentire l'eliminazione delle bolle. Non agitare il flaconcino.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Una volta ricostituito, KEYTRUDA 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 KEYTRUDA, fino a un massimo di 2 mL (50 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. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.
- Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita o diluita deve essere utilizzata immediatamente. La soluzione ricostituita o diluita non deve essere congelata. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo complessivo di 24 ore dalla ricostituzione può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25°C). Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso. Somministrare la soluzione per infusione per via endovenosa nell'arco di 30 minuti utilizzando un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 µm.
- Non co-somministrare altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione.
- KEYTRUDA è esclusivamente per uso singolo. Eliminare il quantitativo di medicinale residuo non utilizzato rimasto nel flaconcino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### KEYTRUDA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione pembrolizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga la Scheda di Allerta con lei durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA
3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare KEYTRUDA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è KEYTRUDA e a cosa serve

KEYTRUDA contiene il principio attivo pembrolizumab, che è un anticorpo monoclonale. KEYTRUDA agisce aiutando il sistema immunitario a combattere il cancro.

KEYTRUDA è usato negli adulti per trattare:

- un tipo di cancro della pelle chiamato melanoma
- un tipo di cancro del polmone chiamato cancro del polmone non a piccole cellule
- un tipo di cancro chiamato linfoma di Hodgkin classico
- un tipo di cancro chiamato cancro della vescica (carcinoma uroteliale).

Le persone prendono KEYTRUDA quando il cancro si è diffuso o non può essere rimosso chirurgicamente.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato KEYTRUDA

**KEYTRUDA non le deve essere somministrato:**

- se è allergico a pembrolizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni"). Si rivolga al medico se non è sicuro.

#### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima del trattamento con KEYTRUDA.

Prima che le venga somministrato KEYTRUDA informi il medico se:

- ha una malattia autoimmune (una condizione nella quale il corpo attacca le proprie cellule)
- ha una polmonite o un'infezione dei polmoni

- le è stato precedentemente somministrato ipilimumab, un altro medicinale per il trattamento del melanoma, e ha avuto gravi effetti indesiderati causati da quel medicinale
- ha avuto una reazione allergica ad altre terapie con anticorpi monoclonali
- ha o ha avuto un'infezione virale cronica del fegato, compresa l'epatite B (HBV) o l'epatite C (HCV)
- ha un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o una sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
- ha un danno al fegato
- ha un danno al rene
- è stato sottoposto ad un trapianto di organo solido

La somministrazione di KEYTRUDA può causare alcuni gravi effetti indesiderati. È possibile che si verifichi più di un effetto indesiderato allo stesso tempo.

Nel caso abbia una delle seguenti condizioni, chiami o vada subito dal medico. Il medico può dare altri medicinali al fine di prevenire complicazioni più gravi e ridurre i sintomi. Il medico può sospendere la dose successiva di KEYTRUDA o interrompere il trattamento con KEYTRUDA.

- infiammazione dei polmoni, che può comprendere respiro corto, dolore al torace o tosse (che può essere fatale)
- infiammazione dell'intestino, che può comprendere diarrea o evacuazione di feci più frequentemente rispetto al solito, feci scure, nerastre, appiccicose o feci contenenti sangue o muco, forte dolore o dolenzia dell'addome, nausea, vomito
- infiammazione del fegato, che può comprendere nausea o vomito, perdita di appetito, dolore alla parte destra dell'addome, colorazione giallastra della pelle o della parte bianca dell'occhio, urine scure, o più facile insorgenza rispetto alla norma di sanguinamento o formazione di lividi
- infiammazione dei reni, che può comprendere cambiamenti della quantità o del colore delle urine
- infiammazione delle ghiandole ormonali (soprattutto tiroide, ipofisi e ghiandole surrenali), che può comprendere accelerazione del battito cardiaco, perdita di peso, aumento della sudorazione, aumento di peso, perdita di capelli, sensazione di freddo, stitichezza, voce più profonda, dolori muscolari, capogiro o svenimenti, mal di testa che non passano o un mal di testa insolito
- diabete di tipo 1, che può comprendere più appetito o più sete rispetto al solito, necessità di urinare più spesso o perdita di peso
- infiammazione degli occhi, che può comprendere alterazioni della vista
- infiammazione nei muscoli, che può comprendere dolore o debolezza muscolare
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può comprendere respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace
- infiammazione del pancreas, che può comprendere dolore addominale, nausea e vomito
- infiammazione della pelle, che può comprendere eruzione cutanea, prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (che può essere fatale)
- reazioni da infusione, che possono comprendere respiro corto, prurito o eruzione cutanea, capogiro o febbre

**Complicazioni del trapianto di cellule staminali che utilizza le cellule staminali di un donatore (trapianto allogenico) dopo trattamento con KEYTRUDA.** Queste complicazioni possono essere gravi e possono portare alla morte. Qualora lei sia sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali, la persona che la assisterà dovrà monitorare la comparsa di segni di complicazioni. Se si sta sottoponendo ad un trapianto di cellule staminali, informi il medico che effettua il trapianto che in passato ha ricevuto pembrolizumab.

### **Bambini e adolescenti**

KEYTRUDA non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e KEYTRUDA**

Informi il medico

- Se sta assumendo altri medicinali che indeboliscono il sistema immunitario. Esempi di questi medicinali possono comprendere i corticosteroidi, come il prednisone. Questi medicinali possono interferire con l'effetto di KEYTRUDA. Tuttavia, una volta che è in trattamento con KEYTRUDA, il medico può prescrivere i corticosteroidi per ridurre gli effetti indesiderati che può avere con KEYTRUDA.
- Se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza**

- KEYTRUDA non deve essere usato se è in corso una gravidanza, a meno che il medico non le raccomandi in modo specifico di farlo.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico.
- KEYTRUDA può danneggiare il bambino che porta in grembo o causarne la morte.
- Se lei è una donna in età fertile, deve usare un metodo adeguato di contraccezione durante il trattamento con KEYTRUDA e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

### **Allattamento**

- Se sta allattando, informi il medico.
- Non allatti durante il trattamento con KEYTRUDA.
- Non è noto se KEYTRUDA passi nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si metta alla guida di veicoli o non utilizzi macchinari dopo che le è stato somministrato KEYTRUDA a meno che non sia sicuro di sentirsi bene. Una sensazione di stanchezza o debolezza è un effetto indesiderato molto comune di KEYTRUDA. Tale sensazione può compromettere la sua capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **3. Come le verrà somministrato KEYTRUDA**

KEYTRUDA le sarà somministrato in ospedale o in una clinica sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento del cancro.

- Il medico le somministrerà KEYTRUDA tramite una infusione nella vena (via endovenosa) che durerà all'incirca 30 minuti, ogni 3 settimane.
- Sarà il medico a decidere il numero di trattamenti di cui ha bisogno.

La dose raccomandata è di:

- 200 mg di pembrolizumab se ha un cancro del polmone non a piccole cellule non precedentemente trattato con chemioterapia, il linfoma di Hodgkin classico o se ha un cancro della vescica.
- 2 mg di pembrolizumab per chilogrammo di peso corporeo se ha un melanoma o se ha un cancro del polmone non a piccole cellule precedentemente trattato con chemioterapia.

### **Se salta un appuntamento per la somministrazione di KEYTRUDA**

- Chiami immediatamente il medico per fissare un nuovo appuntamento.
- È molto importante non saltare la somministrazione.

### **Se smette di prendere KEYTRUDA**

Se smette il trattamento l'effetto del medicinale può cessare. Non smetta il trattamento con KEYTRUDA se prima non ne ha discusso con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sul trattamento, si rivolga al medico.

Troverà anche questa informazione nella Scheda di Allerta per il Paziente che le è stata consegnata dal medico. È importante che conservi questa Scheda di Allerta e la mostri al partner o a coloro che la accudiscono.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante il trattamento con KEYTRUDA possono insorgere alcuni effetti indesiderati gravi. Vedere paragrafo 2.

Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

##### **Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)**

- diarrea; nausea
- prurito; eruzione cutanea
- sensazione di stanchezza

##### **Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)**

- dolore articolare
- diminuzione del numero di globuli rossi
- problemi alla ghiandola tiroidea; vampate di calore
- sensazione di diminuzione dell'appetito
- mal di testa; capogiro; cambiamento nel senso del gusto
- infiammazione dei polmoni; respiro corto; tosse
- infiammazione dell'intestino; bocca secca
- dolore allo stomaco; stitichezza; vomito
- eruzione cutanea in rilievo con arrossamento, a volte con vescicole; chiazze di cute che hanno perso il colore
- dolore, dolenzia o dolorabilità muscolare; dolore nei muscoli e nelle ossa; dolore nelle braccia o nelle gambe; dolore articolare con gonfiore
- gonfiore; insolita stanchezza o debolezza; brividi; malattia simil-influenzale; febbre
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue; test di funzionalità renale alterati
- reazione correlata all'infusione del medicinale

##### **Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)**

- un numero ridotto di globuli bianchi (neutrofili, leucociti, linfociti ed eosinofili); diminuzione del numero delle piastrine (maggiore facilità alla formazione di lividi o al sanguinamento)
- infiammazione della ghiandola ipofisaria situata alla base del cervello; diminuzione della secrezione di ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali; infiammazione della tiroide
- diabete di tipo 1; diminuzione di sodio, potassio e calcio nel sangue
- disturbi del sonno
- convulsioni; mancanza di energia; infiammazione dei nervi che causa intorpidimento, debolezza, formicolio o bruciore delle braccia e delle gambe
- secchezza dell'occhio; infiammazione degli occhi; dolore, irritazione, prurito o arrossamento degli occhi; sensibilità fastidiosa alla luce; vedere macchie
- infiammazione del muscolo cardiaco, che può manifestarsi con respiro corto, battito cardiaco irregolare, sensazione di stanchezza o dolore al torace
- pressione del sangue alta
- infiammazione del pancreas
- infiammazione del fegato
- cute secca, pruriginosa; cute ispessita, a volte squamosa; perdita di capelli; infiammazione della cute; problema cutaneo simile all'acne; cambiamenti del colore dei capelli; piccole tumefazioni, protuberanze o piaghe della cute
- infiammazione della guaina che riveste i tendini
- infiammazione dei reni
- aumento del livello di amilasi, un enzima che scompone gli amidi; aumento del calcio nel sangue

**Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)**

- risposta infiammatoria contro piastrine o globuli rossi
- un disturbo del sistema immunitario che può interessare i polmoni, la cute, gli occhi e/o i linfonodi (sarcoidosi)
- un'inflammatione temporanea dei nervi che causa dolore, debolezza e paralisi nelle estremità; una condizione in cui i muscoli diventano deboli e si stancano facilmente
- un foro nel piccolo intestino
- formazione sotto la cute di tumefazioni rosse, dolenti alla pressione
- prurito, vescicole, desquamazione o piaghe della cute e/o ulcere nella bocca o nella mucosa nasale, nella gola o nell'area genitale (necrolisi epidermica tossica o sindrome di Stevens-Johnson)

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare KEYTRUDA**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella scatola originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo di 24 ore può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari o inferiori a 25°C). Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso.

Non conservare eventuali porzioni inutilizzate della soluzione di infusione per riutilizzarle. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene KEYTRUDA**

Il principio attivo è pembrolizumab.

Un flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di pembrolizumab.

Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di pembrolizumab.

Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio e polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di KEYTRUDA e contenuto della confezione**

KEYTRUDA è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, pH 5,2 – 5,8.

È disponibile in scatole contenenti un flaconcino in vetro.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road  
Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

**Produttore**

Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpc\_belux@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpc\_belux@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpc\_czechslovak@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpc\_greece@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com



**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Preparazione e somministrazione dell'infusione

- Non agitare il flaconcino.
- Portare il flaconcino a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25°C).
- Prima della diluizione, il flaconcino del liquido può restare fuori dal frigorifero (a temperature pari o inferiori a 25°C) fino a 24 ore.

- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle e alterazioni di colore. Il concentrato è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Eliminare il flaconcino se si osservano particelle visibili.
- Prelevare il volume richiesto di concentrato fino a un massimo di 4 mL (100 mg) e trasferirlo in una sacca per infusione endovenosa contenente sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) o glucosio 50 mg/mL (5 %) per preparare una soluzione diluita con una concentrazione finale compresa tra 1 e 10 mg/mL. Ogni flaconcino contiene un eccesso di prodotto di 0,25 mL (contenuto totale per flaconcino di 4,25 mL) per garantire il recupero di 4 mL di concentrato. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente.
- 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, la stabilità chimica e fisica durante l'uso di KEYTRUDA è stata dimostrata per 24 ore da 2°C a 8°C. Tale periodo di 24 ore può comprendere fino a 6 ore di conservazione a temperatura ambiente (pari o inferiore a 25°C). Se refrigerati, i flaconcini e/o le sacche per infusione endovenosa devono essere portati a temperatura ambiente prima dell'uso. 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.