



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Keytruda

Estensione delle indicazioni negli adolescenti con melanoma avanzato, come terapia adiuvante dopo resezione completa del melanoma in stadio IIB, IIC o III e nel trattamento del linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario

Autore: Flavia Valeria Esposito

Revisore: Rossana Roncato

Giugno 2026

Il 21 maggio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha espresso parere positivo in merito alla modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Keytruda (pembrolizumab). Tale variazione riguarda l'estensione dell'indicazione nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico), come terapia adiuvante dopo resezione completa del melanoma in stadio IIB, IIC o III e nel trattamento del linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario, dopo fallimento di trapianto autologo di cellule staminali o dopo almeno due precedenti linee di terapia quando il trapianto autologo non rappresenta un'opzione terapeutica.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Pembrolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega selettivamente al recettore PD-1, inibendone l'interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Poiché la via PD-1 svolge un ruolo chiave nella regolazione negativa dell'attività delle cellule T, il suo blocco determina il potenziamento della risposta immunitaria cellulare mediata dai linfociti T. Nei tumori che sfruttano l'espressione di PD-L1 o PD-L2 come meccanismo di evasione immunitaria, pembrolizumab favorisce il riconoscimento e l'eliminazione delle cellule tumorali da parte del sistema immunitario.

Il farmaco è già autorizzato, in monoterapia o in associazione con altre terapie antitumorali, per numerose indicazioni oncologiche nell'adulto, tra cui il melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule (**NSCLC**, *Non-Small Cell Lung Cancer*), carcinoma polmonare a piccole cellule (**SCLC**, *Small Cell Lung Cancer*), carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (**HNSCC**, *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*), carcinoma uroteliale (**UC**, *Urothelial Carcinoma*), carcinoma a cellule renali (**RCC**, *Renal Cell Carcinoma*), linfoma di Hodgkin classico (**cHL**, *classical Hodgkin Lymphoma*), carcinoma esofageo, adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea (**GEJ**, *Gastroesophageal Junction*), carcinoma della cervice uterina, carcinoma dell'endometrio, carcinoma mammario triplo negativo (**TNBC**, *Triple-Negative Breast Cancer*), carcinoma coloretale e altri tumori solidi caratterizzati da elevata instabilità dei microsattelliti (**MSI-H**, *Microsatellite Instability-High*) o deficit del sistema di riparazione degli errori di appaiamento del DNA (**dMMR**, *deficient Mismatch Repair*), nonché carcinoma delle vie biliari (**BTC**, *Biliary Tract Cancer*). È inoltre indicato nel trattamento adiuvante di specifiche categorie di pazienti con melanoma, NSCLC e RCC¹.

Descrizione delle patologie e delle alternative disponibili

Il melanoma avanzato comprende le forme non resecabili e metastatiche. Il melanoma non resecabile è caratterizzato da malattia localmente avanzata non suscettibile di completa asportazione chirurgica, mentre la forma metastatica presenta una diffusione a distanza. La progressione della malattia è associata ad alterazioni molecolari, tra cui mutazioni di BRAF, NRAS e KIT, che favoriscono proliferazione e sopravvivenza delle cellule tumorali^{2,3}.

Gli stadi IIB-IIC del melanoma comprendono tumori primitivi ad alto rischio di recidiva, mentre lo stadio III è caratterizzato dal coinvolgimento dei linfonodi regionali o dalla presenza di metastasi loco-regionali^{2,3}.

Il cHL è una neoplasia linfoide derivante dai linfociti B e rappresenta la maggior parte dei casi di linfoma di Hodgkin. È caratterizzato dalla presenza delle cellule di Reed-Sternberg e da meccanismi di evasione immunitaria, tra cui la sovraespressione di PD-L1 e PD-L2. La malattia è definita recidivata quando si ripresenta dopo una risposta al trattamento e refrattaria quando non risponde o progredisce durante la terapia, condizioni associate a una prognosi meno favorevole^{4,5}.

Nel melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) e come terapia adiuvante dopo resezione completa del melanoma in stadio IIB, IIC o III, le alternative terapeutiche negli adolescenti sono più limitate rispetto alla popolazione adulta. Nivolumab rappresenta la principale alternativa

terapeutica al pembrolizumab. Nel melanoma avanzato sono, inoltre, disponibili regimi immunoterapici di combinazione, quali nivolumab associato a ipilimumab, nonché terapie mirate nei pazienti con mutazione *BRAF*, sulla base delle indicazioni autorizzate e delle caratteristiche cliniche del paziente.

Nel linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario, le opzioni terapeutiche includono chemioterapia di salvataggio, trapianto autologo di cellule staminali nei pazienti eleggibili, brentuximab vedotin e inibitori di PD-1, in funzione delle linee precedenti, dell'eleggibilità al trapianto e del profilo clinico del paziente ^{6,7}.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto delle nuove indicazioni

L'estensione delle indicazioni pediatriche nel melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, e nel trattamento adiuvante del melanoma completamente resecato in stadio IIB, IIC o III si basa principalmente sull'estrapolazione dei dati di efficacia ottenuti negli studi registrativi condotti nella popolazione adulta. In particolare, per il melanoma avanzato le evidenze derivano dagli studi KEYNOTE-006 e KEYNOTE-002, mentre per il trattamento adiuvante del melanoma resecato derivano dagli studi KEYNOTE-716, nello stadio IIB/IIC, e KEYNOTE-054, nello stadio III [8–11]. Tali evidenze sono state integrate dai dati pediatrici di farmacocinetica e sicurezza dello studio KEYNOTE-051 [12].

Per il linfoma di cHL recidivato o refrattario, lo studio KEYNOTE-051 ha fornito anche evidenze dirette di attività clinica nella popolazione pediatrica. Si tratta di uno studio di fase I/II, multicentrico, non randomizzato, a singolo braccio e in aperto, condotto in pazienti pediatrici con melanoma avanzato o tumori solidi o linfomi avanzati, recidivati o refrattari PD-L1-positivi. I pazienti hanno ricevuto pembrolizumab per via endovenosa alla dose iniziale di 2 mg/kg ogni 3 settimane [12].

La fase I dello studio ha confermato la dose pediatrica raccomandata di 2 mg/kg ogni 3 settimane, con un profilo farmacocinetico e di tollerabilità complessivamente coerente con quello osservato nella popolazione adulta trattata con la dose standard. La fase II ha valutato sicurezza e attività antitumorale nelle diverse coorti pediatriche [12].

Nella coorte di 15 pazienti pediatrici valutabili con cHL recidivato o refrattario, pembrolizumab ha determinato un tasso di risposta obiettiva del 60,0%, con 2 risposte complete e 7 risposte parziali. Il controllo di malattia è stato osservato nell'80,0% dei pazienti. Il tempo mediano alla risposta è stato di 1,9 mesi, mentre la durata mediana della risposta e la sopravvivenza libera da progressione mediana sono risultate rispettivamente pari a 17,3 e 12,2 mesi [12].

Nel melanoma pediatrico, i dati diretti disponibili nello studio KEYNOTE-051 erano limitati e non hanno mostrato risposte obiettive negli 8 pazienti pediatrici con melanoma cutaneo arruolati nell'analisi iniziale. Tale risultato deve essere interpretato con cautela, anche alla luce dell'esiguità del campione e dell'eterogeneità biologica della malattia nei bambini più piccoli rispetto agli adolescenti. Per questa ragione, l'estensione negli adolescenti si fonda soprattutto sull'estrapolazione dei dati di efficacia negli adulti, supportata dai dati pediatrici di farmacocinetica e sicurezza [12].

Dal punto di vista della sicurezza, negli studi pediatrici il profilo di tollerabilità di pembrolizumab è risultato generalmente coerente con quello già noto negli adulti. Gli eventi avversi di grado 3–5 correlati al trattamento sono stati osservati in una quota limitata di pazienti. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza rilevanti nella popolazione pediatrica, sebbene il trattamento richieda un attento monitoraggio degli eventi avversi immuno-mediati, in linea con il profilo farmacologico degli inibitori di PD-1 [1,12].

Nel complesso, il parere positivo del CHMP supporta l'estensione dell'impiego di pembrolizumab in monoterapia negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma avanzato, melanoma

resecato ad alto rischio di recidiva e linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario, ampliando le opzioni terapeutiche disponibili in contesti clinici caratterizzati da bisogni terapeutici rilevanti.

Bibliografia

1. EMA. Keytruda. Allegato I riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Amaral, T. *et al.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 36, 10–30 (2025)
3. Cutaneous, M. : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) NCCN Guidelines for Patients[®]. <https://www.nccn.org/home/member-> (2026)
4. Alaggio, R. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 36:7 36, 1720–1748 (2022)
5. Eyre, T. A. *et al.* Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆ behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* 36, 1263–1284 (2025)
6. Board, P. P. T. E. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ[®]). *PDQ[®] Pediatric Treatment Editorial Board* 1–73 (2021)
7. [AIFA - Ricerca Farmaco](#)
8. Ribas, A. *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 16, 908–918 (2015).
9. Robert, C. *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 372, 2521–2532 (2015).
10. Luke, J. J. *et al.* Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *Journal of Clinical Oncology* 42, 1619–1624 (2024).
11. Eggermont, A. M. M. *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* 378, 1789–1801 (2018).
12. Geoerger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al. *Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial.* *Lancet Oncol.* 2020;21(1):121-133. doi:10.1016/S1470-2045(19)30671-0