**COMUNICATO STAMPA**

**TUMORE DELLA CERVICE UTERINA: PEMBROLIZUMAB PIÙ CHEMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE RIDUCE DEL 30% IL RISCHIO DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA O MORTE RISPETTO ALLA SOLA CHEMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE**

**KEYNOTE-A18 è il primo studio di Fase 3 in cui un regime immunoterapico ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione nel tumore della cervice localmente avanzato rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante**

**Domenica Lorusso, Principal Investigator dello studio KEYNOTE-A18, Responsabile UOC Programmazione Ricerca Clinica della Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli IRCCS di Roma** **e Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia Università Humanitas di Milano: “I risultati di questo studio cambieranno lo standard di cura e sono particolarmente rilevanti, soprattutto se si considera che per le pazienti di nuova diagnosi con tumore della cervice uterina localmente avanzato ad alto rischio non ci sono stati progressi delle opzioni terapeutiche per 20 anni”**

**I risultati più recenti dello studio di Fase 3 KEYNOTE-A18 sono stati presentati al Congresso 2023 della European Society for Medical Oncology**

RAHWAY, N.J., 22 ottobre 2023 – Uno studio coordinato da una ricercatrice italiana, la Professoressa **Domenica Lorusso**, può cambiare lo standard di cura del tumore della cervice uterina localmente avanzato, per il quale negli ultimi 20 anni non ci sono stati progressi significativi. Lo studio registrativo di Fase 3 KEYNOTE-A18, conosciuto anche come ENGOT-cx11/GOG-3047, ha valutato pembrolizumab, terapia anti-PD1 di MSD, in combinazione con radioterapia a fasci esterni (EBRT) più chemioterapia concomitante, seguita da brachiterapia (conosciuta anche come chemioradioterapia concomitante) nelle pazienti con tumore della cervice di nuova diagnosi localmente avanzato a rischio elevato (stadio FIGO 2014 1B2-2B con linfonodi positivi, e stadio 3-4A con o senza linfonodi positivi). I risultati dello studio mostrano che pembrolizumab, in combinazione con chemioradioterapia concomitante, ha prodotto in queste pazienti un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante. I risultati sono stati presentati per la prima volta in una sessione di presentazione di un abstract late-breaking al Congresso 2023 della Società Europea di Oncologia Medica (European Society for Medical Oncology - ESMO) (abstract #LBA38).

Al follow-up mediano di 17.9 mesi (intervallo, 0.9-31.0), il regime con pembrolizumab ha ridotto il rischio di progressione o morte del 30% (HR=0,70 [CI 95%, 0.55-0.89]; p=0.0020) rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante in queste pazienti. La PFS mediana non è stata raggiunta in entrambi i gruppi. Il tasso di PFS a 24 mesi era del 67.8% nelle pazienti trattate con il regime con pembrolizumab rispetto al 57.3% in quelle trattate con la sola chemioradioterapia concomitante. Oltre al miglioramento della PFS, è stato osservato un trend favorevole della sopravvivenza globale (OS), l’altro endpoint primario dello studio, per il regime con pembrolizumab rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante (HR=0.73 [CI 95%, 0.49-1.07]); con solo 103 eventi in entrambi i gruppi, i dati di OS non sono maturi e non hanno raggiunto la significatività statistica al momento dell’analisi ad interim. Lo studio sta procedendo ed è in corso il follow-up di OS. Il profilo di sicurezza di pembrolizumab è coerente con quello osservato negli studi precedenti; non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

“KEYNOTE-A18 è il primo studio di Fase 3 in cui l’immunoterapia ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione rispetto allo standard di cura in questa popolazione di pazienti - spiega **Domenica Lorusso**, Principal Investigator dello studio KEYNOTE-A18, lead investigator per ENGOT, Responsabile UOC Programmazione Ricerca Clinica della Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli IRCCS di Roma e Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia Università Humanitas di Milano -. I risultati di questo studio, che mostrano che il regime a base di pembrolizumab ha ridotto il rischio di progressione o morte del 30% rispetto alla sola chemioradioterapia concomitante, sono particolarmente rilevanti, soprattutto se si considera che per le pazienti di nuova diagnosi con tumore della cervice uterina localmente avanzato ad alto rischio non ci sono stati progressi delle opzioni terapeutiche per 20 anni”. “I risultati di KEYNOTE-A18, che ha coinvolto circa 1000 pazienti, cambieranno lo standard di cura – continua la Prof.ssa Lorusso -. L’immunoterapia è risultata vincente in questa neoplasia, quasi sempre causata dall’HPV, il Papillomavirus umano, la più frequente infezione sessualmente trasmessa. Il disegno dello studio consente di sommare i benefici a lungo termine dell’immunoterapia con l’efficacia immediata della chemioradioterapia, nella fase critica iniziale di stimolazione del sistema immunitario”.

Ogni anno, in Italia, si stimano circa 2400 nuove diagnosi di questa neoplasia. “Oggi abbiamo a disposizione sia la prevenzione primaria con la vaccinazione anti-HPV, sia la prevenzione secondaria con lo screening attraverso il Pap test o il test HPV - afferma **Saverio Cinieri**, Presidente AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) -. Le ‘Call to action’ promosse dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, dalla European CanCer Organisation e dallo ‘Europe’s Beating Cancer Plan’ della Commissione Europea mirano a eliminare il tumore della cervice uterina e tutti quelli HPV correlati entro il 2030. Un obiettivo dal quale siamo ancora lontani se pensiamo alle tre aree di intervento: le coperture vaccinali per HPV, lo screening e l’accesso ai trattamenti tempestivi per lesioni o cancro della cervice uterina. Per questo servono strumenti sempre più mirati ed efficaci, come la combinazione di immunoterapia e chemioradioterapia. Lo studio KEYNOTE-A18 evidenzia l’alto livello dei ricercatori italiani, che sono in grado di aprire nuove frontiere nella sfida alla malattia”.

“Il tumore della cervice è il quarto tumore più comune nelle donne a livello mondiale; tuttavia, negli ultimi vent’anni, i progressi terapeutici sono stati limitati per le pazienti con malattia localmente avanzata”, afferma il dott. Gursel Aktan, Vicepresidente, global clinical development, Merck Research Laboratories. “I risultati positivi dello studio KEYNOTE-A18 dimostrano il potenziale di pembrolizumab in combinazione con chemioradioterapia concomitante come nuova opzione terapeutica per le pazienti con tumore della cervice a rischio elevato, basandosi sul ruolo consolidato di pembrolizumab per alcune pazienti con carcinoma della cervice in fase avanzata e sui nostri sforzi di ricerca negli stadi più precoci della malattia”.

MSD [ha annunciato in precedenza](https://www.merck.com/news/fda-grants-priority-review-to-mercks-application-for-keytruda-pembrolizumab-plus-concurrent-chemoradiotherapy-as-treatment-for-patients-with-newly-diagnosed-high-risk-locally-advanced/) che sulla base di questi risultati positivi la Food and Drug Administration (FDA) americana ha concesso la revisione prioritaria per una richiesta di licenza biologica supplementare (sBLA) per pembrolizumab in combinazione con chemioradioterapia concomitante per il trattamento delle pazienti con nuova diagnosi di tumore della cervice localmente avanzato ad alto rischio. La FDA ha fissato un Prescription Drug User Fee Act, o azione target, con data 20 gennaio 2024. I risultati vengono discussi anche con le autorità regolatorie di tutto il mondo.

Negli Stati Uniti, pembrolizumab è stato approvato per due indicazioni nel tumore della cervice: in combinazione con chemioterapia, con o senza bevacizumab, per il trattamento delle pazienti con tumore della cervice persistente, ricorrente o metastatico con espressione di PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥1) determinato con un test approvato dalla FDA; e come agente singolo, per il trattamento delle pazienti con tumore della cervice ricorrente o metastatico con progressione di malattia durante o dopo la chemioterapia con espressione PD-L1 (CPS ≥1) determinato con un test approvato dalla FDA.

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

[Come annunciato](https://www.merck.com/news/merck-highlights-innovative-oncology-portfolio-and-pipeline-at-esmo-congress-2023-underscoring-commitment-to-advancing-cancer-research-and-improving-patient-outcomes-across-multiple-stages-of-disease/), al Congresso ESMO 2023 verranno presentati dati relativi a oltre 15 tipi di tumore, provenienti dall'ampio portafoglio oncologico e dalla pipeline sperimentale di MSD.

**Lo studio KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047 e i dati supplementari**

KEYNOTE-A18, conosciuto anche come ENGOT-cx11/GOG-3047, è uno studio di Fase 3 (ClinicalTrials.gov, [NCT04221945](https://cts.businesswire.com/ct/CT?id=smartlink&url=https%3A%2F%2Fclinicaltrials.gov%2Fct2%2Fshow%2FNCT04221945&esheet=53465516&newsitemid=20230719399142&lan=en-US&anchor=NCT04221945&index=1&md5=eb6d520de98f09e393904648a01e2c1d)) randomizzato, in doppio cieco, sponsorizzato da MSD e condotto in collaborazione con i gruppi European Network for Gynaecological Oncology Trial (ENGOT) e la GOG Foundation, Inc. (GOG) che valuta pembrolizumab in combinazione con radioterapia a fasci esterni (EBRT) più chemioterapia concomitante (cisplatino), seguita da brachiterapia (conosciuta anche come chemio-radioterapia concomitante) rispetto a placebo più chemioradioterapia concomitante per il trattamento del tumore della cervice localmente avanzato di nuova diagnosi a rischio elevato (stadio FIGO 2014 1B2-2B con linfonodi positivi, e stadio 3-4A con o senza linfonodi positivi) nel caso in cui le pazienti vengano trattate con intento definitivo. Gli endpoint primari sono PFS e OS, e gli endpoint secondari includono il tasso di risposta completa, il tasso di risposta oggettiva e la sicurezza. Lo studio ha arruolato 1.060 pazienti che sono state randomizzate a ricevere:

* Pembrolizumab (200 mg per via endovenosa [IV]) il giorno 1 di ogni ciclo di tre settimane seguito da pembrolizumab (400 mg IV) il giorno 1 di ogni ciclo di sei settimane (Q6W) per ulteriori 15 cicli più chemioradioterapia concomitante (cisplatino 40 mg/m2 IV una volta alla settimana [QW] per cinque o sei settimane più EBRT seguito da brachiterapia con una dose minima totale di 80 Gy per volume-diretto e 75 Gy per punto-diretto somministrati con una durata complessiva del trattamento radioterapico non superiore a 50 giorni (con estensione fino ad un massimo di 56 giorni per ritardi imprevisti); oppure
* Placebo più chemioradioterapia concomitante (cisplatino 40 mg/m2 IV QW per cinque o sei settimane più EBRT seguito da brachiterapia con una dose minima totale di 80 Gy per volume-diretto e 75 Gy per punto-diretto somministrati con una durata complessiva del trattamento radioterapico non superiore a 50 giorni (con estensione fino ad un massimo di 56 giorni per ritardi imprevisti).

Il profilo di sicurezza di pembrolizumab è risultato coerente con quello osservato negli studi precedenti. Gli eventi avversi derivanti dal trattamento (TRAEs) si sono verificati nel 96% delle pazienti trattate con il regime con pembrolizumab e nel 96% di quelle trattate con il regime con placebo; i TRAEs di Grado 3-5 sono stati riscontrati nel 67% rispetto al 60.6%, rispettivamente. Gli eventi avversi derivanti dal trattamento hanno causato l’interruzione di tutti i trattamenti dello studio nello 0% delle pazienti trattate con il regime con pembrolizumab e nello 0.2% di quelle trattate con il regime con placebo. Inoltre, i TRAEs hanno causato la morte in due pazienti (0.4%) con il regime con pembrolizumab e in due (0.4%) pazienti nel regime con placebo. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

Gli eventi avversi (AEs) immunomediati di ogni grado si sono verificati nel 32.6% delle pazienti trattate con il regime con pembrolizumab e nell’11.7% di quelle trattate con il regime con placebo. Gli eventi avversi immunomediati di Grado 3-5 sono stati osservati nel 4.2% e nell’1.1%, rispettivamente. Il più comune evento avverso immunomediato di ogni grado (risultato in più di due pazienti) è stato l’ipotiroidismo (19.3%) nelle pazienti trattate con il regime con pembrolizumab. Gli AEs immunomediati non hanno causato la morte in nessuno dei due bracci.

**La ricerca di MSD nei tumori del seno e nei tumori ginecologici**

MDS sta portando avanti la ricerca con l’obiettivo di migliorare i risultati delle pazienti affette da tumore del seno e da tumori ginecologici (ovaio, cervice e endometrio). MSD ha un programma di sviluppo clinico completo per questi tumori, che comprende più di 20 studi di Fase 3 sponsorizzati da MSD che valutano pembrolizumab come monoterapia e in combinazione con altri farmaci. Negli Stati Uniti pembrolizumab è attualmente approvato per due indicazioni nel tumore del seno triplo negativo e per quattro indicazioni nei tumori ginecologici. Tra gli sforzi di ricerca di MSD figurano studi focalizzati sulla valutazione di pembrolizumab negli stadi iniziali di questi tumori, incluso KEYNOTE-A18, nonché sull'identificazione di nuove combinazioni e coformulazioni con pembrolizumab.

**Il programma clinico di MSD nei tumori in fase iniziale**

Individuare il tumore in uno stadio precoce può offrire ai pazienti una maggiore possibilità di sopravvivenza a lungo termine. Numerosi tumori si considerano maggiormente trattabili e potenzialmente curabili nelle fasi precoci della malattia. Sulla base della profonda comprensione del ruolo di pembrolizumab nei tumori in stadio avanzato, MSD lo sta valutando negli stadi precoci, con più di 25 studi registrativi in corso in diversi tipi di tumore, tra cui lo studio KEYNOTE-A18.

**Per informazioni**

**MSD Italia**

Emanuela Tanini, Communication Associate Director

Tel. 06.361.917.01; Cell. 335.652.4938 – emanuela.tanini@msd.com