

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg πεμπρολιζουμάμπης (pembrolizumab). Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg πεμπρολιζουμάμπης.

Η πεμπρολιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) (IgG4/ισότυπος κάππα με σταθεροποιητική αλλαγή της αλληλουχίας στην περιοχή Fc) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήκης Κινεζικού κρικτητού (Chinese hamster) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Μελάνωμα

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με προχωρημένο (ανεγχείρητο ή μεταστατικό) μελάνωμα.

Το KEYTRUDA ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα Σταδίου IIB, IIC ή III και οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε πλήρη εξαίρεση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα ως νεοπικουρική αγωγή και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία ως επικουρική αγωγή, ενδείκνυται για την θεραπεία του εξαιρεσίμου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες οι οποίοι είναι σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής (για κριτήρια επιλογής, βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται ως επικουρική αγωγή ενηλίκων με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα οι οποίοι είναι σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής έπειτα από πλήρη εξαίρεση και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (για κριτήρια επιλογής, βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS)  $\geq 50$  %, χωρίς EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου.

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, μη πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι δεν έχουν EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις.

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη, είτε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού, πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου  $TPS \geq 1$  % και οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας. Ασθενείς με EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχεύουσα θεραπεία πριν λάβουν το KEYTRUDA.

#### Κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού κλασικού λεμφώματος Hodgkin σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) ή κατόπιν δύο τουλάχιστον προηγούμενων θεραπειών όταν η ASCT δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή.

#### Καρκίνωμα του ουροθηλίου

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ενήλικες, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με συνδυαστική θετική βαθμολογία (CPS)  $\geq 10$  (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC)

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα και 5-φθοριουρακίλη (5-FU), ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού ή ανεγχείρητου υποτροπιάζοντος καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS  $\geq 1$  (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με βαθμολογία αναλογίας όγκου (TPS)  $\geq 50$  % και εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Καρκίνωμα των νεφρών (RCC)

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το axitinib, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το lenvatinib, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία σε ενήλικες με καρκίνωμα των νεφρών σε αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης έπειτα από νεφρεκτομή, ή έπειτα από νεφρεκτομή και εξαίρεση μεταστατικών βλαβών (για κριτήρια επιλογής, βλ. παράγραφο 5.1).

### Καρκίνοι με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) ή ανεπάρκεια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων (dMMR)

#### *Ορθοκολικός καρκίνος (CRC)*

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία, ενδείκνυται σε ενήλικες με MSI-H ή dMMR ορθοκολικό καρκίνο στα ακόλουθα στάδια:

- ως αγωγή πρώτης γραμμής του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου ,
- ως αγωγή του ανεγχείρητου ή μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου μετά από προηγούμενη θεραπεία συνδυασμού βασιζόμενη στην φλουοροπυριμιδίνη,

#### *Μη ορθοκολικοί καρκίνοι*

Το KEYTRUDA ως μονοθεραπεία ενδείκνυται ως αγωγή των ακόλουθων όγκων με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια ή με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων, σε ενήλικες με:

- προχωρημένο ή υποτροπιάζον καρκίνωμα του ενδομητρίου, οι οποίοι έχουν εξέλιξη της νόσου κατά την διάρκεια ή κατόπιν προηγούμενης αγωγής με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα σε οποιοδήποτε στάδιο και οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία
- ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο γαστρικού, λεπτού εντέρου ή χοληφόρων οδών, οι οποίοι έχουν εξέλιξη της νόσου κατά την διάρκεια ή κατόπιν μίας τουλάχιστον προηγούμενης θεραπείας.

### Καρκίνωμα του οισοφάγου

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και την φθοριοπυριμιδίνη, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του τοπικά προχωρημένου ανεγχείρητου ή μεταστατικού καρκινώματος του οισοφάγου σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS $\geq$  10 (βλ. παράγραφο 5.1).

### Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC)

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ως νεοεπικουρική αγωγή, και στην συνέχεια ως μονοθεραπεία ως επικουρική αγωγή μετά από χειρουργική επέμβαση, ενδείκνυται ως αγωγή ενηλίκων με τοπικά προχωρημένο, ή πρώιμοι σταδίου τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής (βλ.παράγραφο 5.1).

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ενδείκνυται ως αγωγή του τοπικά υποτροπιάζοντος ανεγχείρητου ή μεταστατικού τριπλά-αρνητικού καρκίνου του μαστού σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS  $\geq$  10 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για τη μεταστατική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).

### Καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC)

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το lenvatinib, ενδείκνυται ως αγωγή του προχωρημένου ή υποτροπιάζοντος καρκινώματος του ενδομητρίου σε ενήλικες, οι οποίες έχουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή κατόπιν προηγούμενης αγωγής με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα σε οποιοδήποτε στάδιο και οι οποίες δεν είναι υποψήφιας για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία.

### Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab, ενδείκνυται ως αγωγή του επίμονου, υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ενήλικες των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS $\geq$  1.

### Αδενοκαρκίνωμα στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ)

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη, και χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη και την πλατίνα, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του τοπικά προχωρημένου ανεγχείρητου ή μεταστατικού HER-2 θετικού αδενοκαρκινώματος στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής σε ενήλικες των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με  $CPS \geq 1$ .

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη και την πλατίνα, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του τοπικά προχωρημένου ανεγχείρητου ή μεταστατικού HER2-αρνητικού αδενοκαρκινώματος στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής σε ενήλικες των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με  $CPS \geq 1$  (βλ.παράγραφο 5.1).

#### Καρκίνωμα των χοληφόρων οδών (BTC)

Το KEYTRUDA, σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη, ενδείκνυται ως αγωγή πρώτης γραμμής του τοπικά προχωρημένου ανεγχείρητου ή μεταστατικού καρκινώματος των χοληφόρων οδών σε ενήλικες.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η έναρξη της θεραπείας και η επίβλεψη της πρέπει να γίνεται από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

#### Έλεγχος του PD-L1

Εάν ορίζεται στην ένδειξη, η επιλογή ασθενών για την αγωγή με το KEYTRUDA με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με έναν επικυρωμένο έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4, 4.8 και 5.1).

#### Έλεγχος MSI/MMR

Εάν ορίζεται στην ένδειξη, η επιλογή ασθενούς για θεραπεία με KEYTRUDA με βάση την κατάσταση του όγκου για παρουσία MSI-H/dMMR θα πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω ενός επικυρωμένου ελέγχου (βλ. παραγράφους 4.1 και 5.1).

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA σε ενήλικες είναι είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, είτε 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε 30 λεπτά.

Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA ως μονοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) ή σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα είναι 2 mg/kg βάρους σώματος (BΣ) (μέχρι ένα μέγιστο των 200 mg), κάθε 3 εβδομάδες χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε 30 λεπτά.

Για χρήση σε συνδυασμό, δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των

συγχορηγούμενων θεραπειών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το KEYTRUDA μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (και μέχρι μία μέγιστη διάρκεια θεραπείας εφόσον ορίζεται στην ένδειξη). Έχουν παρατηρηθεί άτυπες ανταποκρίσεις (δηλαδή μια αρχική παροδική αύξηση του μεγέθους του όγκου ή μικρές νέες αλλοιώσεις εντός των πρώτων λίγων μηνών ακολουθούμενες από συρρίκνωση του όγκου). Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου μέχρις ότου επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου.

Στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα, τον NSCLC ή το RCC, το KEYTRUDA θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την υποτροπή της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή για χρονικό διάστημα διάρκειας έως ενός έτους.

Για την νεοεπικουρική και την επικουρική θεραπεία του εξαιρέσιμου NSCLC, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν νεοεπικουρική αγωγή με KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για 4 δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 2 δόσεις των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες ή έως την εξέλιξη της νόσου που αποκλείει οριστική χειρουργική επέμβαση ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα, ακολουθούμενη από επικουρική θεραπεία με KEYTRUDA ως μονοθεραπεία για 13 δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 7 δόσεις των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες ή έως την υποτροπή της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου που αποκλείει την οριστική χειρουργική επέμβαση ή μη αποδεκτή τοξικότητα που σχετίζεται με το KEYTRUDA ως νεοεπικουρική αγωγή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μονοθεραπεία KEYTRUDA ως επικουρική αγωγή.

Για την νεοεπικουρική και την επικουρική θεραπεία του TNBC, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με νεοεπικουρικό KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για 8 δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 4 δόσεις των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες ή έως την εξέλιξη της νόσου που αποκλείει οριστική χειρουργική επέμβαση ή μη αποδεκτή τοξικότητα, ακολουθούμενη από επικουρική θεραπεία με KEYTRUDA ως μονοθεραπεία για 9 δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 5 δόσεις των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες ή έως την υποτροπή της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου που αποκλείει οριστική χειρουργική επέμβαση ή μη αποδεκτή τοξικότητα που σχετίζεται με το KEYTRUDA ως νεοεπικουρική αγωγή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν θα πρέπει να λαμβάνουν μονοθεραπεία KEYTRUDA ως επικουρική αγωγή.

*Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)*

Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης του KEYTRUDA. Θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή του KEYTRUDA ώστε να αντιμετωπιστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

### **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις θεραπείας με το KEYTRUDA**

<b>Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Σοβαρότητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
Πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμοί 3 ή 4, ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 2	Οριστική διακοπή
Κολίτιδα	Βαθμοί 2 ή 3	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή
Νεφρίτιδα	Βαθμού 2 με κρεατινίνη > 1,5 έως ≤ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού ≥ 3 με κρεατινίνη > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Οριστική διακοπή
Ενδοκρινοπάθειες	Βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια και υποφυσίτιδα	Παύση της αγωγής μέχρις ότου ελεγχθεί με ορμονική υποκατάσταση
	Βαθμού 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποφυσίτιδα	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Διαβήτης τύπου 1 που σχετίζεται με Βαθμού ≥ 3 υπεργλυκαιμία (γλυκόζη > 250 mg/dl ή > 13,9 mmol/l) ή σχετίζεται με κετοξέωση  Υπερθυρεοειδισμός Βαθμού ≥ 3	Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινοπάθειες που βελτιώθηκαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελέγχονται με ορμονική υποκατάσταση, εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης της πεμπρολιζουμάμπης μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Αλλιώς η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.
	Υποθυρεοειδισμός	Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς διακοπή της αγωγής.
	Βαθμού 2 με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 3 έως 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη > 1,5 έως 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*

<b>Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Σοβαρότητα</b>	<b>Τροποποίηση θεραπείας</b>
<b>Ηπατίτιδα</b>  <b>ΣΗΜΕΙΩΣΗ:</b> για ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν <b>πεμπρολιζουμάμη σε συνδυασμό με axitinib</b> , με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, δείτε τις οδηγίες δοσολογίας μετά από αυτόν τον πίνακα.	Βαθμού $\geq 3$ με ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) $> 5$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή ολική χολερυθρίνη $> 3$ φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Οριστική διακοπή
	Σε περίπτωση ηπατικής μετάστασης με αρχική αύξηση Βαθμού 2 της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ηπατίτιδας με αυξήσεις $\geq 50\%$ της AST ή της ALT και οι οποίες διαρκούν διάστημα $\geq 1$ εβδομάδας	Οριστική διακοπή
Δερματικές αντιδράσεις	Βαθμού 3 ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Stevens Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 4 ή επιβεβαιωμένο σύνδρομο Stevens Johnson (SJS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)	Οριστική διακοπή
<b>Άλλες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της αντίδρασης (Βαθμού 2 ή Βαθμού 3)	Παύση μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1*
	Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα Βαθμού 3 ή 4 εγκεφαλίτιδα Βαθμού 3 ή 4 σύνδρομο Guillain-Barré	Οριστική διακοπή
	Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσα Βαθμού 3	Οριστική διακοπή
<b>Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις</b>	Βαθμού 3 ή 4	Οριστική διακοπή

Σημείωση: οι βαθμοί τοξικότητας είναι σε συμφωνία με τα Κοινά Κριτήρια Προσδιορισμού Ανεπιθύμητων Ενεργειών του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο Έκδοση 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

\* Εάν η σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα δεν υποχωρήσει σε Βαθμούς 0-1 εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, ή εάν η δόση του κορτικοστεροειδούς δεν μπορεί να μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα εντός 12 εβδομάδων, τότε το KEYTRUDA θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Η ασφάλεια της επανέναρξης της αγωγής με πεμπρολιζουμάμη σε ασθενείς που εμφάνισαν προηγουμένως μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό μυοκαρδίτιδα δεν είναι γνωστή.

Το KEYTRUDA, ως μονοθεραπεία ή ως θεραπεία συνδυασμού, θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 4 ή υποτροπιάζουσες Βαθμού 3 μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός εάν ορίζεται κάτι διαφορετικό στον Πίνακα 1.

Σε Βαθμού 4 αιματολογική τοξικότητα, μόνο σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL), θα πρέπει να γίνει παύση του KEYTRUDA μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1.

*Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το axitinib στο καρκίνωμα νεφρών (RCC)*



Σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν KEYTRUDA σε συνδυασμό με axitinib, δείτε την ΠΧΠ σχετικά με τη δοσολογία του axitinib. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο κλιμάκωσης της δόσης του axitinib πάνω από την αρχική δόση των 5 mg σε διαστήματα των έξι εβδομάδων ή μεγαλύτερα, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1).

Για αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που λαμβάνουν KEYTRUDA σε συνδυασμό με axitinib:

- Εάν η ALT ή η AST  $\geq 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) αλλά  $< 10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), χωρίς ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη  $\geq 2$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), θα πρέπει να γίνει παύση τόσο του KEYTRUDA όσο και του axitinib μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε Βαθμούς 0-1. Το ενδεχόμενο θεραπείας με κορτικοστεροειδή μπορεί να εξεταστεί. Το ενδεχόμενο επανέναρξης με το ένα φάρμακο ή επακόλουθης επανέναρξης και με τα δύο φάρμακα μετά από υποχώρηση, μπορεί να εξεταστεί. Εάν γίνει επανέναρξη του axitinib, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σύμφωνα με την ΠΧΠ του axitinib.
- Εάν η ALT ή η AST  $\geq 10$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) ή  $> 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη  $\geq 2$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή τόσο του KEYTRUDA όσο και του axitinib και να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με κορτικοστεροειδή.

Το KEYTRUDA σε συνδυασμό με το lenvatinib

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με lenvatinib, το ένα ή και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να διακοπούν όπως κρίνεται κατάλληλο. Θα πρέπει να γίνει παύση του lenvatinib, μείωση της δόσης ή διακοπή σύμφωνα με τις οδηγίες στην ΠΧΠ του lenvatinib σε συνδυασμό με την πεμπρολιζουμάμπη. Δεν συνιστάται καμία μείωση της δόσης για το KEYTRUDA.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή KEYTRUDA θα πρέπει να δίνεται η κάρτα ασθενούς και να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους του KEYTRUDA (βλ. επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το KEYTRUDA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το KEYTRUDA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί, με εξαίρεση τους παιδιατρικούς ασθενείς με μελάνωμα ή κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL). Τα υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Το KEYTRUDA είναι για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να χορηγείται μέσω έγχυσης σε 30 λεπτά. Το KEYTRUDA δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ή ταχεία (bolus) ένεση.

Κατά τη χορήγηση του KEYTRUDA, ως μέρος ενός συνδυασμού με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία, το KEYTRUDA θα πρέπει να χορηγείται πρώτο.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

##### Αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1

Κατά την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 του όγκου, είναι σημαντικό να επιλέγεται μία καλώς επικυρωμένη και ισχυρή μεθοδολογία ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι ψευδώς αρνητικοί ή οι ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί.

##### Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη. Οι περισσότερες, μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη ήταν αναστρέψιμες και αντιμετωπίστηκαν με διακοπές της πεμπρολιζουμάμπης, χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή υποστηρικτική φροντίδα. Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης εμφανιστεί μετά την τελευταία δόση πεμπρολιζουμάμπης. Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν περισσότερο από ένα οργανικά συστήματα, μπορούν να εμφανιστούν ταυτόχρονα.

Για πιθανολογούμενες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, θα πρέπει να διασφαλιστεί η επαρκής αξιολόγηση ώστε να επιβεβαιωθεί η αιτιολογία ή να αποκλειστούν άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Με τη βελτίωση σε Βαθμό  $\leq 1$ , θα πρέπει να γίνει η έναρξη της βαθμιαίας μείωσης του κορτικοστεροειδούς και να συνεχιστεί για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, στους οποίους οι μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν μπορούσαν να ελεγχθούν με τη χρήση κορτικοστεροειδούς, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άλλων συστηματικών ανοσοκατασταλτικών.

Επανάραξη της πεμπρολιζουμάμπης μπορεί να γίνει εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Η πεμπρολιζουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό τοξικότητα από ανεπιθύμητη ενέργεια, εξαιρουμένων των ενδοκρिनοπαθειών, οι οποίες ελέγχονται με ορμόνες υποκατάστασης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα πνευμονίτιδας. Πιθανολογούμενη πνευμονίτιδα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με ακτινολογική απεικόνιση και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού  $\geq 2$ , (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης σε Βαθμού 2 πνευμονίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3, Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 2 πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό κολίτιδα

Έχει αναφερθεί κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα κολίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση), θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 κολίτιδα και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 4 ή σε υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο πιθανός κίνδυνος διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα

Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στην ηπατική λειτουργία (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για συμπτώματα ηπατίτιδας και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση κορτικοστεροειδών (αρχική δόση των 0,5-1 mg/kg/ημερησίως [σε Βαθμού 2 συμβάματα] και 1-2 mg/kg/ημερησίως (σε Βαθμού  $\geq 3$  συμβάματα) πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να γίνει παύση ή διακοπή της πεμπρολιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα

Έχει αναφερθεί νεφρίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη νεφρική λειτουργία και να αποκλείονται άλλες αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας. Χορήγηση κορτικοστεροειδών θα πρέπει να γίνεται σε συμβάματα Βαθμού  $\geq 2$  (αρχική δόση των 1-2 mg/kg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ακολουθούμενη από βαθμιαία μείωση) και με βάση τη σοβαρότητα της αύξησης των τιμών της κρεατινίνης, θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης σε Βαθμού 2 και οριστική διακοπή του σε Βαθμού 3 ή σε Βαθμού 4 νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπάθειες

Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές ενδοκρινοπάθειες με την αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένης της επινεφριδιακής ανεπάρκειας, της υποφυστίτιδας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1, της διαβητικής κετοξέωσης, του υποθυρεοειδισμού και του υπερθυρεοειδισμού.

Μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ενδοκρινοπαθειών.

Έχει αναφερθεί επινεφριδιακή ανεπάρκεια (πρωτοπαθής και δευτεροπαθής) σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη. Έχει αναφερθεί επίσης υποφυσίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για σημεία και συμπτώματα επινεφριδιακής ανεπάρκειας και υποφυσίτιδας (συμπεριλαμβανομένου του υποϋποφυσισμού) και να αποκλείονται άλλες αιτίες. Θα πρέπει να γίνεται χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της επινεφριδιακής ανεπάρκειας καθώς και άλλης ορμονικής υποκατάστασης όπως ενδείκνυται κλινικά. Παύση της πεμπρολιζουμάμπης θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 2 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή σε υποφυσίτιδα μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος του συμβάματος με ορμονική υποκατάσταση. Παύση ή διακοπή της πεμπρολιζουμάμπης θα πρέπει να γίνει σε Βαθμού 3 ή 4 επινεφριδιακή ανεπάρκεια ή συμπτωματική υποφυσίτιδα. Συνέχιση της πεμπρολιζουμάμπης μπορεί να εξεταστεί, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Η λειτουργία της υπόφυσης και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υπεργλυκαιμία ή άλλα σημεία και συμπτώματα διαβήτη. Θα πρέπει να γίνει χορήγηση ινσουλίνης σε διαβήτη τύπου 1 και να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου 1 που σχετίζονται με Βαθμού  $\geq 3$  υπεργλυκαιμία ή κετοξέωση μέχρι να επιτευχθεί μεταβολικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.2).

Έχουν αναφερθεί διαταραχές του θυρεοειδούς, συμπεριλαμβανομένων του υποθυρεοειδισμού, του υπερθυρεοειδισμού και της θυρεοειδίτιδας, σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη και μπορούν να εμφανιστούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Ο υποθυρεοειδισμός αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για μεταβολές στη λειτουργία του θυρεοειδούς (κατά την έναρξη της θεραπείας, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται με βάση την κλινική αξιολόγηση) καθώς και για κλινικά σημεία και συμπτώματα διαταραχών του θυρεοειδούς. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί με θεραπεία υποκατάστασης χωρίς τη διακοπή της αγωγής και χωρίς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά. Θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης σε υπερθυρεοειδισμό Βαθμού  $\geq 3$  μέχρι τη βελτίωση του σε Βαθμού  $\leq 1$ . Η λειτουργία του θυρεοειδούς και τα επίπεδα των ορμονών θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλιστεί η κατάλληλη ορμονική υποκατάσταση.

Σε ασθενείς με Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ενδοκρινολογικές παθήσεις που βελτιώθηκαν σε Βαθμού 2 ή χαμηλότερο και ελέγχονται με ορμονική υποκατάσταση εάν ενδείκνυται, μπορεί να εξεταστεί η συνέχιση της πεμπρολιζουμάμπης, μετά τη βαθμιαία μείωση του κορτικοστεροειδούς, εάν χρειάζεται. Αλλιώς θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις

Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανολογούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να αποκλείονται άλλες αιτίες. Με βάση τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης σε Βαθμού 3 δερματικές αντιδράσεις μέχρι την υποχώρησή τους σε Βαθμού  $\leq 1$  ή οριστική διακοπή σε Βαθμού 4 δερματικές αντιδράσεις και θα πρέπει να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιστατικά συνδρόμου Stevens Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν το πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση πιθανολογούμενου SJS ή TEN, θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης και ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί το SJS ή η TEN, τότε θα πρέπει να γίνει οριστική διακοπή της πεμπρολιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της πεμπρολιζουμάμπης σε έναν

ασθενή, ο οποίος έχει εμφανίσει στο παρελθόν μία σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη δερματική αντίδραση κατά τη λήψη προηγούμενης θεραπείας με άλλους ανοσοδιεγερτικούς αντικαρκινικούς παράγοντες.

#### Άλλες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες επιπρόσθετες κλινικά σημαντικές, μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες ή κατά τη χρήση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία: ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα, παγκρεατίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, μυασθενικό σύνδρομο, αιμολυτική αναιμία, σαρκοειδωση, εγκεφαλίτιδα, μυελίτιδα, αγγειίτιδα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, γαστρίτιδα, μη λοιμώδης κυστίτιδα και υποπαραθυρεοειδισμός (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Με βάση τη σοβαρότητα και τον τύπο της ανεπιθύμητης ενέργειας, θα πρέπει να γίνει παύση της πεμπρολιζουμάμπης σε Βαθμού 2 ή Βαθμού 3 συμβάματα και χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Μπορεί να γίνει επανέναρξη της πεμπρολιζουμάμπης εντός 12 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση του KEYTRUDA, εφόσον η ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε Βαθμό  $\leq 1$  και η δόση του κορτικοστεροειδούς έχει μειωθεί σε  $\leq 10$  mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ανά ημέρα.

Η πεμπρολιζουμάμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά σε οποιαδήποτε Βαθμού 3 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια που επανεμφανίζεται καθώς και σε οποιαδήποτε Βαθμού 4 μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η πεμπρολιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί οριστικά σε Βαθμού 3 ή 4 μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλίτιδα ή σύνδρομο Guillain-Barré (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Σχετιζόμενες με μεταμόσχευση ανεπιθύμητες ενέργειες

##### *Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου*

Στη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας αναφέρθηκε απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του συμπαγούς οργάνου στους αποδέκτες μοσχευμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εξετάζεται η σχέση οφέλους της θεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης του οργάνου.

##### *Επιπλοκές της αλλογενούς Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (HSCT)*

##### *Αλλογενής HSCT μετά από αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη*

Περιπτώσεις νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) και φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) που υποβάλλονται σε αλλογενή HSCT μετά από προηγούμενη έκθεση σε πεμπρολιζουμάμπη. Έως ότου καταστούν διαθέσιμα περισσότερα δεδομένα, θα πρέπει να διενεργείται προσεκτική εξέταση των ενδεχόμενων οφελών από την HSCT και του πιθανώς αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση επιπλοκών για κάθε περίπτωση ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.8).

##### *Αλλογενής HSCT πριν από αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη*

Σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT, έχει αναφερθεί οξεία GVHD, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου GVHD μετά από αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη. Ασθενείς που εμφάνισαν GVHD μετά από επέμβαση μεταμόσχευσης μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GVHD μετά από αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη. Θα πρέπει να εξετάζεται το όφελος από την αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη έναντι του πιθανού κινδύνου εμφάνισης GVHD σε ασθενείς με ιστορικό αλλογενούς HSCT.

### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της υπερευαισθησίας και της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε Βαθμού 3 ή 4 αντιδράσεις κατά την έγχυση, θα πρέπει να σταματήσει η έγχυση και να διακοπεί οριστικά η πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με Βαθμού 1 ή 2 αντίδραση κατά την έγχυση μπορούν να συνεχίσουν να λαμβάνουν πεμπρολιζουμάμπη με στενή παρακολούθηση. Το ενδεχόμενο προφαρμακευτικής αγωγής με αντιπυρετικό και αντιισταμινικό μπορεί να εξεταστεί.

### Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Η πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης πιθανού οφέλους/κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1).

### Προφυλάξεις ειδικές ως προς τη νόσο

#### Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την καθυστέρηση στην έναρξη της δράσης της πεμπρολιζουμάμπης πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με χειρότερα προγνωστικά χαρακτηριστικά ή/και επιθετική νόσο. Στο καρκίνωμα του ουροθηλίου, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 2 μηνών με την πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Οι παράγοντες που σχετίζονται με τους πρώιμους θανάτους ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νόσος σε προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα και οι ηπατικές μεταστάσεις.

#### Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι δεν θεωρούνται κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με CPS $\geq 10$

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς και τα προγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου για τον πληθυσμό της μελέτης KEYNOTE-052, περιλάμβαναν ένα ποσοστό ασθενών που ήταν κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη, για τους οποίους το όφελος έχει αξιολογηθεί σε μια συγκριτική μελέτη (KEYNOTE-361). Στην KEYNOTE-361, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 6 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν μπόρεσε(αν) να ταυτοποιηθεί(ούν) συγκεκριμένη(ες) παράμετρος(οι) που να σχετίζεται(ονται) με τους πρώιμους θανάτους. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους την καθυστερημένη έναρξη της επίδρασης της πεμπρολιζουμάμπης πριν ξεκινήσουν την αγωγή σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι θεωρούνται κατάλληλοι για συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την καρβοπλατίνη. Η KEYNOTE-052 συμπεριέλαβε επίσης ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία με μονοθεραπεία, για τους οποίους δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα τυχαιοποίησης. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ευπαθέστερους ασθενείς (π.χ. κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 3) που δεν θεωρούνται κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Απουσία αυτών των δεδομένων, η πεμπρολιζουμάμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτό τον πληθυσμό μετά από προσεκτική εξέταση του πιθανού κινδύνου-οφέλους σε εξατομικευμένη βάση.

#### Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC)

Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Δεν είναι διαθέσιμη μια άμεση σύγκριση της πεμπρολιζουμάμπης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη.

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Στην KEYNOTE-042, παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός θανάτων εντός διαστήματος 4 μηνών από την έναρξη της αγωγής, το οποίο ακολουθήθηκε από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν τη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

*Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης για αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC)*

Γενικά, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών με την συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, παρατηρείται ότι είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή τη χημειοθεραπεία μόνο, αντανακλώντας τη συμβολή καθενός από αυτά τα συστατικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), πριν την έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC), των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 (βλ. παράγραφο 5.1).

*Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης για αγωγή σε ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζον MSI-H ή dMMR καρκίνωμα του ενδομητρίου*

Άμεση σύγκριση της πεμπρολιζουμάμπης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με lenvatinib έναντι της μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το ισοζύγιο οφέλους/κινδύνου των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών (μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με lenvatinib) πριν την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζον MSI-H ή dMMR καρκίνωμα του ενδομητρίου.

*Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης για επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα*

Παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένης συχνότητας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών. Τα δεδομένα ασφάλειας για τη πεμπρολιζουμάμπη στην επικουρική θεραπεία για το μελάνωμα σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, είναι περιορισμένα.

*Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με axitinib ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC)*

Έχουν αναφερθεί μεγαλύτερες από τις αναμενόμενες συχνότητες εμφάνισης Βαθμού 3 και 4 αυξήσεις της ALT και της AST σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), όταν η πεμπρολιζουμάμπη δίνεται μαζί με το axitinib (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιο συχνού ελέγχου των ηπατικών ενζύμων, σε σύγκριση με το όταν τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ιατρική αντιμετώπιση και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να ακολουθούνται (βλ. παράγραφο 4.2 και αναφερθείτε στην ΠΧΠ του axitinib).

*Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MSI-H/dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC)*

Στην KEYNOTE-177, τα ποσοστά κινδύνου για συμβάματα συνολικής επιβίωσης ήταν μεγαλύτερα με τη πεμπρολιζουμάμπη συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία στους πρώτους 4 μήνες της αγωγής, τα οποία ακολουθήθηκαν από ένα μακροχρόνιο όφελος επιβίωσης με τη πεμπρολιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1).

*Χρήση της πεμπρολιζουμάμπης ως αγωγή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με BTC*

Η χολαγγειίτιδα και οι λοιμώξεις των χοληφόρων οδών δεν είναι «όχι συχνές» σε ασθενείς με BTC. Συμβάματα χολαγγειίτιδας αναφέρθηκαν στην KEYNOTE-966 και στα 2 θεραπευτικά σκέλη

(11,2 % [n=59] των συμμετεχόντων στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης συν χημειοθεραπεία και 10,3 % [n=55] στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν χημειοθεραπεία). Οι ασθενείς με ενδοπροθέσεις (stent) χοληφόρων και παροχετεύσεις (n=74) ήταν σε υψηλό κίνδυνο χολαγγειίτιδας και λοιμώξεων των χοληφόρων οδών στην KEYNOTE-966 (39,4 % [n=13] των συμμετεχόντων στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης συν χημειοθεραπεία έναντι 29,3 % [n=12] των συμμετεχόντων στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν χημειοθεραπεία). Οι ασθενείς με BTC (ειδικά εκείνοι με ενδοπροθέσεις χοληφόρων) θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανάπτυξη χολαγγειίτιδας ή λοιμώξεων των χοληφόρων οδών πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά στη συνέχεια.

#### Ασθενείς που αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες

Ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες: με ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ, με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG  $\geq 2$  (εξαιρουμένων του καρκινώματος του ουροθηλίου και του καρκινώματος των νεφρών (RCC)), με λοίμωξη HIV, με λοίμωξη ηπατίτιδας Β ή ηπατίτιδας C (εκτός του BTC), με ενεργό συστηματική αυτοάνοση νόσο, με διάμεση πνευμονοπάθεια, με προηγούμενη πνευμονίτιδα που απαιτούσε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδές, με ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, που λάμβαναν θεραπεία ανοσοκαταστολής και με ιστορικό σοβαρών, μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε Βαθμού 4 τοξικότητα ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές ( $> 10$  mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου) για περισσότερο από 12 εβδομάδες. Ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και απαιτήθηκε να θεραπεύσουν τη λοίμωξη τους πριν τη λήψη της πεμπρολιζουμάμπης. Ασθενείς που εμφάνισαν ενεργές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη αντιμετωπίστηκαν με κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ασθενείς με κλινικά σημαντικές νεφρικές (κρεατινίνη  $> 1,5$  x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)) ή ηπατικές (χολερυθρίνη  $> 1,5$  x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), ALT, AST  $> 2,5$  x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) με απουσία ηπατικών μεταστάσεων) ανωμαλίες κατά την έναρξη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες και επομένως είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του KEYTRUDA σε ασθενείς με οφθαλμικό μελάνωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

Η πεμπρολιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε αυτούς τους ασθενείς, κατόπιν προσεκτικής εξέτασης του ενδεχόμενου αυξημένου κινδύνου.

#### Κάρτα ασθενούς

Όλοι οι γιατροί που συνταγογραφούν το KEYTRUDA πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τις Πληροφορίες για τον Γιατρό και τις Οδηγίες Διαχείρισης. Ο γιατρός που το συνταγογραφεί πρέπει να συζητήσει με τον ασθενή τους κινδύνους της θεραπείας του KEYTRUDA. Θα πρέπει να παρέχεται στον ασθενή η κάρτα ασθενούς με κάθε συνταγογράφηση.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με την πεμπρολιζουμάμπη. Εφόσον η κάθαρση της πεμπρολιζουμάμπης γίνεται από το κυκλοφορικό μέσω του καταβολισμού, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου.



Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικών πριν την έναρξη της πεμπρολιζουμάμπης θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω της ενδεχόμενης επίδρασης τους στην φαρμακοδυναμική δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης. Ωστόσο, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετά την έναρξη της πεμπρολιζουμάμπης για την θεραπεία των μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4). Τα κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως προκαταρκτική θεραπεία, όταν η πεμπρολιζουμάμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ως αντιμετακτική προφύλαξη και/ή για την ανακούφιση από τις σχετιζόμενες με τη χημειοθεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση της πεμπρολιζουμάμπης.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της πεμπρολιζουμάμπης σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την πεμπρολιζουμάμπη. Ωστόσο, σε μοντέλα ποντικών σε κατάσταση κύησης, έχειδειχθεί ότι η παρεμπόδιση του σήματος του PD-L1, διακόπτει την ανεκτικότητα στο έμβryo, και οδηγεί σε μια αυξημένη εμβρυϊκή απώλεια (βλ. παράγραφο 5.3). Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν έναν πιθανό κίνδυνο, με βάση τον μηχανισμό δράσης του, ότι η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να προκαλέσει κακό στο έμβryo, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ποσοστών αποβολών ή τοκετών με νεκρό έμβryo. Οι ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες G4 (IgG4) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα. Επομένως υπάρχει το ενδεχόμενο η πεμπρολιζουμάμπη, η οποία είναι μία IgG4, να μεταφερθεί από την μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Η πεμπρολιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεμπρολιζουμάμπη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εφόσον είναι γνωστό ότι τα αντισώματα μπορούν να εκκριθούν στο μητρικό γάλα, ο κίνδυνος για τα νεογννήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί η πεμπρολιζουμάμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις της πεμπρολιζουμάμπης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής αρσενικών και θηλυκών πιθήκων με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 1-μήνα και 6-μηνών (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η πεμπρολιζουμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ζάλη και κόπωση μετά τη χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης σε ορισμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πεμπρολιζουμάμπη έχει συνδεθεί πιο συχνά με μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες από αυτές, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υποχώρησαν μετά την έναρξη της κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή της παύσης της πεμπρολιζουμάμπης (βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω). Οι συχνότητες που περιλαμβάνονται παρακάτω και στον Πίνακα 2 βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή.

### Πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)

Η ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης, ως μονοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 7.631 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων και σε τέσσερις δόσεις (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες). Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 8,5 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 39 μήνες) και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με την πεμπρολιζουμάμπη ήταν κόπωση (31 %), διάρροια (22 %), και ναυτία (20 %). Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμών 1 ή 2. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4). Οι συχνότητες των μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 37 % όλων των Βαθμών και 9 % στους Βαθμούς 3-5 για τη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ως επικουρική θεραπεία και 25% όλων των Βαθμών και 6 % στους Βαθμούς 3-5 ως θεραπεία μετασταστικής νόσου. Δεν αναγνωρίστηκαν νέες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες στην χορήγηση ως επικουρική θεραπεία.

### Πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2)

Όταν η πεμπρολιζουμάμπη χορηγείται σε συνδυασμό, αναφερθείτε στην ΠΧΠ των αντίστοιχων παραγόντων της συνδυαστικής αγωγής πριν την έναρξη της θεραπείας.

Η ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες, σε 5.183 ασθενείς με διάφορους τύπους όγκων που λάμβαναν 200 mg, 2 mg/kg ΒΣ ή 10 mg/kg ΒΣ πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες. Σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναμία (52 %), ναυτία (52 %), κόπωση (35 %), διάρροια (33 %), δυσκοιλιότητα (32 %), έμετος (28 %), μειωμένη όρεξη (28 %), αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος (27 %), και ουδετεροπενία (25 %). Οι συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμών 3-5 σε ασθενείς με NSCLC ήταν 69 % για τη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 61 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με HNSCC ήταν 85 % για τη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 84 % για τη χημειοθεραπεία μαζί με cetuximab, σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου ήταν 86 % για τη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 83 % για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με TNBC ήταν 80% για τη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 77% για τη χημειοθεραπεία μόνο, σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ήταν 82 % για τη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 75 % για τη χημειοθεραπεία, με ή χωρίς bevacizumab, σε ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα στομάχου ήταν 74 % για την συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη (χημειοθεραπεία με ή χωρίς τραστοζουμάμπη) και 68 % για χημειοθεραπεία με ή χωρίς τραστοζουμάμπη, και σε ασθενείς με καρκίνωμα χοληφόρων οδών ήταν 85 % για την συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 84 % για τη χημειοθεραπεία μόνο.

### Πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (TKI) (βλ. παράγραφο 4.2)

Όταν η πεμπρολιζουμάμπη χορηγείται σε συνδυασμό με το axitinib ή το lenvatinib, αναφερθείτε στην ΠΧΠ του axitinib ή του lenvatinib πριν την έναρξη της αγωγής. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας για το lenvatinib που σχετίζονται με το προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC), δείτε την ΠΧΠ του Kisplyx και για το προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC), δείτε την ΠΧΠ του Lenvima. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας για το axitinib για αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων δείτε επίσης την παράγραφο 4.4.

Η ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib στο προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) και σε συνδυασμό με lenvatinib στο προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC) έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες συνολικά σε 1.456 ασθενείς με προχωρημένο RCC ή προχωρημένο EC που λάμβαναν 200 mg πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες είτε με axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως είτε με lenvatinib 20 mg μία φορά ημερησίως, όπως κρίνεται κατάλληλο. Σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (58 %), υπέρταση (54 %), υποθυρεοειδισμός (46 %), κόπωση (41 %), μειωμένη όρεξη (40 %), ναυτία (40 %), αρθραλγία (30 %), έμετος (28 %), μειωμένο βάρος (28 %), δυσφωνία (28 %), κοιλιακό άλγος (28 %), πρωτεϊνουρία (27 %), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (26 %), εξάνθημα (26 %), στοματίτιδα (25 %), δυσκοιλιότητα (25 %), μυοσκελετικός πόνος (23 %), κεφαλαλγία (23 %) και βήχας (21 %). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-5 σε ασθενείς με RCC ήταν 80 % για τη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη είτε με axitinib είτε με lenvatinib και 71 % για τη μονοθεραπεία με sunitinib. Σε ασθενείς με EC, οι ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-5 ήταν 89 % για την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με lenvatinib και 73 % για τη χημειοθεραπεία μόνο.

#### Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες της πεμπρολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή με άλλα ογκολογικά φάρμακα ή αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της πεμπρολιζουμάμπης μετά την κυκλοφορία, παρατίθενται στον Πίνακα 2. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι γνωστό ότι εμφανίζονται με την πεμπρολιζουμάμπη ή με τους παράγοντες θεραπείας συνδυασμού χορηγούμενοι μόνοι τους, μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα σε συνδυασμό, ακόμη και εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες με θεραπεία συνδυασμού. Για πρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας όταν η πεμπρολιζουμάμπη χορηγείται σε συνδυασμό, αναφερθείτε στην ΠΧΠ των αντίστοιχων παραγόντων θεραπείας συνδυασμού.

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη<sup>†</sup>**

	Μονοθεραπεία	Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία	Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Πολύ συχνές			ουρολοίμωξη
Συχνές	πνευμονία	πνευμονία	πνευμονία

	<b>Μονοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib</b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Πολύ συχνές	αναιμία	αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία	αναιμία
Συχνές	θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λεμφοπενία	εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία	ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία
Όχι συχνές	λευκοπενία, ανοσολογική θρομβοπενία, ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία	ηωσινοφιλία
Σπάνιες	αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση, αιμολυτική αναιμία, αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς	αιμολυτική αναιμία, ανοσολογική θρομβοπενία	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Συχνές	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*	σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση*
Όχι συχνές	σαρκοείδωση*		
Σπάνιες		σαρκοείδωση	
Μη γνωστές	απόρριψη του μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου		
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>			
Πολύ συχνές	υποθυρεοειδισμός*	υποθυρεοειδισμός*	υποθυρεοειδισμός
Συχνές	υπερθυρεοειδισμός	επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υπερθυρεοειδισμός*	επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοειδίτιδα*
Όχι συχνές	επινεφριδιακή ανεπάρκεια*, υποφυσίτιδα*, θυρεοειδίτιδα*	υποφυσίτιδα*	υποφυσίτιδα*
Σπάνιες	υποπαραθυρεοειδισμός	υποπαραθυρεοειδισμός	υποπαραθυρεοειδισμός
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Πολύ συχνές	μειωμένη όρεξη	υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη	μειωμένη όρεξη
Συχνές	υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια	υπονατρίαμια, υπασβεστιαίμια	υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπασβεστιαίμια
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*	σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Πολύ συχνές		αϋπνία	
Συχνές	αϋπνία		αϋπνία

	<b>Μονοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib</b>
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία	περιφερική νευροπάθεια, κεφαλαλγία	κεφαλαλγία, δυσγευσία
Συχνές	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος, δυσγευσία	ζάλη, δυσγευσία, λήθαργος	ζάλη, περιφερική νευροπάθεια, λήθαργος
Όχι συχνές	μυασθενικό σύνδρομο*, επιληψία	εγκεφαλίτιδα*, επιληψία	μυασθενικό σύνδρομο*, εγκεφαλίτιδα*
Σπάνιες	σύνδρομο Guillain-Barré*, εγκεφαλίτιδα*, μυελίτιδα*, οπτική νευρίτιδα, μηνιγγίτιδα (άσηπτη)*	μυασθενικό σύνδρομο, σύνδρομο Guillain-Barré*, οπτική νευρίτιδα	οπτική νευρίτιδα
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Συχνές	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία	ξηροφθαλμία
Όχι συχνές	ραγοειδίτιδα*		ραγοειδίτιδα*
Σπάνιες	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada	ραγοειδίτιδα*	σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Συχνές	καρδιακή αρρυθμία <sup>‡</sup> (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία <sup>‡</sup> (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)	καρδιακή αρρυθμία <sup>‡</sup> (συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής)
Όχι συχνές	μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα*, περικαρδιακή συλλογή, περικαρδίτιδα	μυοκαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Πολύ συχνές			υπέρταση
Συχνές	υπέρταση	υπέρταση	
Όχι συχνές		αγγειίτιδα*	αγγειίτιδα*
Σπάνιες	αγγειίτιδα*		

	<b>Μονοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib</b>
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Πολύ συχνές	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας	δύσπνοια, βήχας
Συχνές	πνευμονίτιδα*	πνευμονίτιδα*	πνευμονίτιδα*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Πολύ συχνές	διάρροια, κοιλιακό άλγος*, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα	διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος*, δυσκοιλιότητα	διάρροια, κοιλιακό άλγος*, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
Συχνές	κολίτιδα*, ξηροστομία	κολίτιδα*, γαστρίτιδα*, ξηροστομία	κολίτιδα*, παγκρεατίτιδα*, γαστρίτιδα*, ξηροστομία
Όχι συχνές	παγκρεατίτιδα*, γαστρίτιδα*, γαστρεντερική εξέλκωση*	παγκρεατίτιδα*, γαστρεντερική εξέλκωση*	γαστρεντερική εξέλκωση*
Σπάνιες	διάτρηση του λεπτού εντέρου	διάτρηση του λεπτού εντέρου	διάτρηση του λεπτού εντέρου
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
Συχνές	ηπατίτιδα*	ηπατίτιδα*	ηπατίτιδα*
Σπάνιες	σκληρυντική χολαγγειίτιδα	σκληρυντική χολαγγειίτιδα*	
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Πολύ συχνές	κνησμός*, εξάνθημα*	αλωπεκία, κνησμός*, εξάνθημα*	εξάνθημα*, κνησμός*
Συχνές	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*, ερύθημα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, λεύκη*, έκζεμα, αλωπεκία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*, ερύθημα, δερματίτιδα, ξηροδερμία, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, έκζεμα	σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*, δερματίτιδα, ξηροδερμία, ερύθημα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, αλωπεκία
Όχι συχνές	ψωρίαση, λειχνοειδής κεράτωση*, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών	ψωρίαση, λεύκη*, βλατίδα	έκζεμα, λειχνοειδής κεράτωση*, ψωρίαση, λεύκη*, βλατίδα, αλλαγή χρώματος τριχών
Σπάνιες	σύνδρομο Stevens Johnson, οζώδες ερύθημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση	σύνδρομο Stevens Johnson, λειχνοειδής κεράτωση*, οζώδες ερύθημα, αλλαγή χρώματος τριχών	τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson

	<b>Μονοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία</b>	<b>Σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib</b>
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Πολύ συχνές	μυοσκελετικός πόνος*, αρθραλγία	μυοσκελετικός πόνος*, αρθραλγία	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος*, μυοσίτιδα*, πόνος των άκρων
Συχνές	μυοσίτιδα*, πόνος των άκρων, αρθρίτιδα*	μυοσίτιδα*, πόνος των άκρων, αρθρίτιδα*	αρθρίτιδα*
Όχι συχνές	τενοντοθηκίτιδα*	τενοντοθηκίτιδα*	τενοντοθηκίτιδα*
Σπάνιες	σύνδρομο Sjogren	σύνδρομο Sjogren	σύνδρομο Sjogren
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Συχνές		οξεία νεφρική βλάβη	νεφρίτιδα*
Όχι συχνές	νεφρίτιδα*	νεφρίτιδα*, μη λοιμώδης κυστίτιδα	
Σπάνιες	μη λοιμώδης κυστίτιδα		μη λοιμώδης κυστίτιδα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Πολύ συχνές	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα*, πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, πυρεξία	κόπωση, εξασθένιση, οίδημα*, πυρεξία
Συχνές	γριπώδης συνδρομή, ρίγη	οίδημα*, γριπώδης συνδρομή, ρίγη	γριπώδης συνδρομή, ρίγη
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Πολύ συχνές		αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	λιπάση αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη
Συχνές	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαμία, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη	χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαμία	αμυλάση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, υπερασβεστιαμία
Όχι συχνές	αμυλάση αυξημένη	αμυλάση αυξημένη	

†Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 μπορεί να μην αποδίδονται πλήρως μόνο στην πεμπρολιζουμάμπη, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν τη συμβολή της υποκείμενης νόσου ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως συνδυαστική αγωγή.

‡Με βάση ένα τυποποιημένο ερώτημα (standard query) συμπεριλαμβανομένων των βραδυαρρυθμιών και των ταχυαρρυθμιών.

\*Οι ακόλουθοι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα σχετιζόμενων συμβαμάτων που περιγράφουν περισσότερο μια ιατρική κατάσταση παρά ένα μεμονωμένο συμβάν:

- σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (υπερευαισθησία σε φάρμακο, αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση, υπερευαισθησία, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση υπερευαισθησίας, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και ασθένεια ορού)
- σαρκοείδωση (δερματική σαρκοείδωση και πνευμονική σαρκοείδωση)
- υποθυρεοειδισμός (μυξοίδημα, μεσολαβούμενος από το ανοσοποιητικό υποθυρεοειδισμός και αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός)
- επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος του Addison, οξεία φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και δευτεροπαθής ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων)

- θυρεοειδίτιδα (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, σιωπηλή θυρεοειδίτιδα, διαταραχή του θυρεοειδούς, θυρεοειδίτιδα οξεία και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό θυρεοειδίτιδα)
- υπερθυρεοειδισμός (νόσος του Basedow)
- υποφυστίτιδα (υποϋποφυσισμός και λεμφοκυτταρική υποφυστίτιδα)
- σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (διαβητική κετοξέωση)
- μασθενικό σύνδρομο (μυασθένεια gravis, συμπεριλαμβανομένης της παρόξυνσης)
- εγκεφαλίτιδα (αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα και μη λοιμώδης εγκεφαλίτιδα)
- σύνδρομο Guillain-Barré (αξονική νευροπάθεια και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια)
- μυελίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της εγκάρσιας μυελίτιδας)
- άσηπτη μηνιγγίτιδα (μηνιγγίτιδα και μη λοιμώδης μηνιγγίτιδα)
- ραγοειδίτιδα (χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα)
- μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα)
- αγγειίτιδα (αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος, αορτίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα)
- πνευμονίτιδα (διάμεση πνευμονοπάθεια, οργανωτική πνευμονία, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονοπάθεια και αυτοάνοση πνευμονοπάθεια)
- κοιλιακό άλγος (κοιλιακή δυσφορία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας)
- κολίτιδα (μικροσκοπική κολίτιδα, εντεροκολίτιδα, αιμορραγική εντεροκολίτιδα, αυτοάνοση κολίτιδα και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό εντεροκολίτιδα)
- γαστρίτιδα (γαστρίτιδα διαβρωτική και γαστρίτιδα αιμορραγική)
- παγκρεατίτιδα (αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, παγκρεατίτιδα οξεία και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό παγκρεατίτιδα)
- γαστρεντερική εξέλκωση (γαστρικό έλκος και δωδεκαδακτυλικό έλκος)
- ηπατίτιδα (αυτοάνοση ηπατίτιδα, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα, επαγόμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη και οξεία ηπατίτιδα)
- σκληρωτική χολαγγειίτιδα (μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό χολαγγειίτιδα)
- κνησμός (κνίδωση, κνίδωση βλατιδώδης και κνησμός γεννητικών οργάνων)
- εξάνθημα (ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιώδες, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα γεννητικών οργάνων)
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (αποφολιδωτικό εξάνθημα, πέμφιγα και Βαθμού  $\geq 3$  των ακόλουθων: δερματική αγγειίτιδα, δερματίτιδα πομφολυγώδης, αποφολιδωτική δερματίτιδα, γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα, πολύμορφο ερύθημα, ομαλός λειχήνας, ομαλός λειχήνας του στόματος, πεμφιγοειδές, κνησμός, κνησμός γεννητικών οργάνων, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησιώδες εξάνθημα, εξάνθημα φλυκταινώδες, νέκρωση δέρματος και τοξικό εξάνθημα δέρματος)
- λεύκη (αποχρωματισμός δέρματος, υποχρωματισμός δέρματος και υποχρωματισμός βλεφάρων)
- λειχηνοειδής κεράτωση (ομαλός λειχήνας και σκληρυντικός λειχήνας)
- μυοσκελετικός πόνος (μυοσκελετική δυσανεξία, οσφυαλγία, μυοσκελετική δυσκαμψία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα και ραιβόκρανο)
- μυοσίτιδα (μυαλγία, μυοπάθεια, νεκρωτική μυοσίτιδα, ρευματική πολυμυαλγία και ραβδομύωση)
- αρθρίτιδα (οίδημα άρθρωσης, πολυαρθρίτιδα, εξίδρωμα άρθρωσης, αυτοάνοση αρθρίτιδα και μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό αρθρίτιδα)
- τενοντοθηκίτιδα (τενοντίτιδα, υμενίτιδα και άλγος τένοντα)
- νεφρίτιδα (αυτοάνοση νεφρίτιδα, μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων και νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική βλάβη με ενδείξεις νεφρίτιδας, νεφρωσικό σύνδρομο, πειραματονεφρίτιδα, μεμβρανώδης πειραματονεφρίτιδα και οξεία πειραματονεφρίτιδα)
- οίδημα (περιφερικό οίδημα, γενικευμένο οίδημα, υπερφόρτωση με υγρά, κατακράτηση υγρών, οίδημα βλεφάρου και οίδημα χειλέων, οίδημα προσώπου, εντοπισμένο οίδημα και περικογχικό οίδημα)



#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα από τις ακόλουθες μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη στις τέσσερις δοσολογίες (2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες) σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

#### Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.4)

##### *Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό πνευμονίτιδα*

Πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 324 (4,2 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 143 (1,9 %), σε 81 (1,1 %), σε 19 (0,2 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της πνευμονίτιδας ήταν 3,9 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 27,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 2,0 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 51,0+ μήνες). Η πνευμονίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα (8,1 %) σε σχέση με ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη ακτινοβολία στο θώρακα (3,9 %). Η πνευμονίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 131 (1,7 %) ασθενείς. Η πνευμονίτιδα υποχώρησε σε 196 ασθενείς, στους 6 με επιπλοκές.

Σε ασθενείς με NSCLC, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 230 (6,1 %), συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 103 (2,7 %), σε 63 (1,7 %), σε 17 (0,4 %) και σε 10 (0,3 %) ασθενείς αντίστοιχα. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC και με ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στο θώρακα, πνευμονίτιδα εμφανίστηκε σε 8,9 % των ασθενών. Σε ασθενείς με cHL, η συχνότητα εμφάνισης της πνευμονίτιδας (όλοι οι Βαθμοί) παρουσίασε ένα εύρος από 5,2 % έως 10,8 % σε ασθενείς με cHL στην KEYNOTE-087 (n=210) και στην KEYNOTE-204 (n=148) αντίστοιχα.

##### *Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό κολίτιδα*

Κολίτιδα εμφανίστηκε σε 158 (2,1 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 49 (0,6 %), σε 82 (1,1 %) και σε 6 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της κολίτιδας ήταν 4,3 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 24,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,1 μήνας (εύρος: 1 ημέρα έως 45,2 μήνες). Η κολίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 48 (0,6 %) ασθενείς. Η κολίτιδα υποχώρησε σε 132 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία (n=153), η συχνότητα εμφάνισης της κολίτιδας ήταν 6,5 % (όλοι οι Βαθμοί) με 2,0 % Βαθμού 3 και 1,3 % Βαθμού 4.

##### *Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό ηπατίτιδα*

Ηπατίτιδα εμφανίστηκε σε 80 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 12 (0,2 %), σε 55 (0,7 %) και σε 8 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ηπατίτιδας ήταν 3,5 μήνες (εύρος: 8 ημέρες έως 26,3 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,3 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 29,0+ μήνες). Η ηπατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 37 (0,5 %) ασθενείς. Η ηπατίτιδα υποχώρησε σε 60 ασθενείς.

##### *Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεφρίτιδα*

Νεφρίτιδα εμφανίστηκε σε 37 (0,5 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 11 (0,1 %), σε 19 (0,2 %) και σε 2 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της νεφρίτιδας ήταν 4,2 μήνες (εύρος: 12 ημέρες έως 21,4 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,3 μήνες (εύρος: 6 ημέρες έως 28,2+ μήνες). Η νεφρίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 17 (0,2 %) ασθενείς. Η νεφρίτιδα υποχώρησε σε 25 ασθενείς, στους 5 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, που έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα (n=488), η συχνότητα εμφάνισης της νεφρίτιδας ήταν 1,4 % (όλοι οι Βαθμοί) με 0,8 % Βαθμού 3 και 0,4 % Βαθμού 4.

#### *Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ενδοκρινόπαθειες*

Επινεφριδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε σε 74 (1,0 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 34 (0,4 %), σε 31 (0,4 %) και σε 4 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας ήταν 5,4 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 23,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος: 3 ημέρες έως 40,1+ μήνες). Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 13 (0,2 %) ασθενείς. Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια υποχώρησε σε 28 ασθενείς, στους 11 με επιπλοκές.

Υποφυσίτιδα εμφανίστηκε σε 52 (0,7 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3 ή 4 σε 23 (0,3 %), σε 24 (0,3 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της υποφυσίτιδας ήταν 5,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 17,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 3,6 μήνες (εύρος: 3 ημέρες έως 48,1+ μήνες). Η υποφυσίτιδα οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 14 (0,2 %) ασθενείς. Η υποφυσίτιδα υποχώρησε σε 23 ασθενείς, στους 8 με επιπλοκές.

Υπερθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 394 (5,2 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 108 (1,4 %) και σε 9 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού ήταν 1,4 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 23,2 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,6 μήνες (εύρος: 4 ημέρες έως 43,1+ μήνες). Ο υπερθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 4 (0,1 %) ασθενείς. Ο υπερθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 326 (82,7 %) ασθενείς, στους 11 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με μελάνωμα, NSCLC και RCC που έλαβαν μονοθεραπεία πεμπρολιζουμάμπης ως επικουρική θεραπεία (n=2.060), η συχνότητα εμφάνισης υπερθυρεοειδισμού ήταν 11,0 %, η πλειοψηφία της οποίας ήταν Βαθμού 1 ή 2.

Υποθυρεοειδισμός εμφανίστηκε σε 939 (12,3 %) ασθενείς συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2 ή 3 σε 687 (9,0 %) και σε 8 (0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του υποθυρεοειδισμού ήταν 3,4 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 25,9 μήνες). Η διάμεση διάρκεια δεν επιτεύχθηκε (εύρος: 2 ημέρες έως 63,0+ μήνες). Ο υποθυρεοειδισμός οδήγησε σε διακοπή της αγωγής της πεμπρολιζουμάμπης σε 6 (0,1 %) ασθενείς. Ο υποθυρεοειδισμός υποχώρησε σε 216 (23,0 %) ασθενείς, στους 16 με επιπλοκές. Σε ασθενείς με cHL (n=389), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 17 %, με Βαθμό σοβαρότητας 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν αγωγή μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη (n=909), η επίπτωση υποθυρεοειδισμού ήταν 16,1 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,3 % για Βαθμού 3. Σε ασθενείς με HNSCC που έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα και 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) (n=276), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 15,2 %, με Βαθμού 1 ή 2 σε όλες τις περιπτώσεις. Σε ασθενείς που έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με axitinib ή lenvatinib (n=1.456), η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού ήταν 46,2 % (για όλους τους Βαθμούς σοβαρότητας) με 0,8 % για Βαθμού 3 ή 4. Σε ασθενείς με μελάνωμα, NSCLC και RCC που έλαβαν μονοθεραπεία πεμπρολιζουμάμπης ως επικουρική θεραπεία (n=2.060), η συχνότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού ήταν 18,5 %, η πλειοψηφία της οποίας ήταν Βαθμού 1 ή 2.

#### *Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις*

Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε 130 (1,7 %) ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών Βαθμού 2, 3, 4 ή 5 σε 11 (0,1 %), σε 103 (1,3 %), σε 1 (< 0,1 %) και σε 1 (< 0,1 %) ασθενείς αντίστοιχα, που λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων ήταν 2,8 μήνες (εύρος: 2 ημέρες έως 25,5 μήνες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 1,9 μήνες (εύρος: 1 ημέρα έως 47,1+ μήνες). Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις οδήγησαν σε διακοπή της πεμπρολιζουμάμπης σε 18 (0,2 %) ασθενείς. Οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις υποχώρησαν σε 95 ασθενείς, στους 2 με επιπλοκές.

Σπάνια περιστατικά SJS και TEN, ορισμένα από τα οποία με θανατηφόρο έκβαση, έχουν παρατηρηθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Επιπλοκές της αλλογενούς HSCT στο κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-013 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, σε 6 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 1 ασθενή αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Δύο ασθενείς παρουσίασαν φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος VOD, η μία από τις οποίες ήταν θανατηφόρα. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση.

Από τους 32 ασθενείς στην KEYNOTE-087 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, σε 16 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 7 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, από τις οποίες οι δύο ήταν θανατηφόρες. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος VOD. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση.

Από τους 14 ασθενείς στην KEYNOTE-204 που προχώρησαν σε αλλογενή HSCT μετά από αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, σε 8 ασθενείς αναφέρθηκε οξεία GVHD και σε 3 ασθενείς αναφέρθηκε χρόνια GVHD, καμία από τις οποίες δεν ήταν θανατηφόρα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος VOD. Ένας ασθενής παρουσίασε το σύνδρομο εμφύτευσης μετά τη μεταμόσχευση.

### Αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά το συνδυασμό της πεμπρολιζουμάμπης με το axitinib στο καρκίνωμα των νεφρών (RCC)

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και λάμβαναν την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με το axitinib, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη από την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης Βαθμών 3 και 4, αυξημένη ALT (20 %) και αυξημένη AST (13 %). Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της αυξημένης ALT ήταν 2,3 μήνες (εύρος: 7 ημέρες έως 19,8 μήνες). Σε ασθενείς με  $ALT \geq 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) (Βαθμοί 2-4, n=116), η ALT υποχώρησε σε Βαθμούς 0-1 στο 94 %. Ποσοστό πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών με αυξημένη ALT, έλαβε συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Από τους ασθενείς που ανάρρωσαν, στους 92 (84 %) έγινε επανέναρξη της μονοθεραπείας είτε της πεμπρολιζουμάμπης (3 %) είτε του axitinib (31 %) ή και των δύο (50 %). Από αυτούς τους ασθενείς, το 55 % δεν είχε καμία υποτροπή της  $ALT > 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από εκείνους τους ασθενείς με υποτροπή της  $ALT > 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όλοι ανάρρωσαν. Δεν υπήρξαν ηπατικά συμβάντα Βαθμού 5.

### Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 9,4 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 7,4 % με μειωμένο νάτριο, 5,8 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 5,3 % με μειωμένα φωσφορικά, 5,3 % με αυξημένη γλυκόζη, 3,3 % με αυξημένη ALT, 3,1 % με αυξημένη AST, 2,6 % με αυξημένη αλκαλική φωσφάταση, 2,3 % με μειωμένο κάλιο, 2,1 % με αυξημένο κάλιο, 1,9 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 1,8 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 1,8 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,7 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 1,5 % με μειωμένο ασβέστιο, 1,4 % με μειωμένη λευκοματίνη, 1,3 % με αυξημένη κρεατινίνη, 1,2 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,8 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 0,7 % με αυξημένο μαγνήσιο, 0,5 % με αυξημένο νάτριο, 0,4 % με αυξημένη αιμοσφαιρίνη, και 0,2 % με μειωμένο μαγνήσιο.

Σε ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 39,9 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 25,5 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 23,3 % με μειωμένα λευκοκύτταρα, 20,8 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 13,7 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 10,4 % με μειωμένο νάτριο, 7,7 % με μειωμένο κάλιο, 7,3 % με μειωμένα φωσφορικά, 5,7 % με αυξημένη ALT, 5,5 % με αυξημένη γλυκόζη, 5,3 % με αυξημένη AST, 3,6 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 3,5 % με μειωμένο ασβέστιο, 3,4 % με αυξημένο κάλιο, 3,1 % με αυξημένη κρεατινίνη, 2,8 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 2,6 % με μειωμένη λευκοματίνη, 1,7 % με αυξημένο ασβέστιο, 1,0 % με μειωμένη γλυκόζη, 0,5 % με αυξημένο νάτριο και 0,1 % με αυξημένη αιμοσφαιρίνη.

Σε ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με το axitinib ή το lenvatinib, τα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μεταβολή σε μη φυσιολογική εργαστηριακή τιμή Βαθμού 3 ή 4 ήταν τα ακόλουθα: 23,0 % με λιπάση αυξημένη (δεν έχει ελεγχθεί σε ασθενείς που έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη και το axitinib), 12,0 % με μειωμένα λεμφοκύτταρα, 11,4 % με μειωμένο νάτριο, 11,2 % με αυξημένη αμιλάση, 11,2 % με αυξημένα τριγλυκερίδια, 10,4 % με αυξημένη ALT, 8,9 % με αυξημένη AST, 7,8 % με αυξημένη γλυκόζη, 6,8 % με μειωμένα φωσφορικά, 6,1 % με μειωμένο κάλιο, 5,1 % με αυξημένο κάλιο, 4,5 % με αυξημένη χοληστερόλη, 4,4 % με αυξημένη κρεατινίνη, 4,2 % με μειωμένη αιμοσφαιρίνη, 4,0 % με μειωμένο μαγνήσιο, 3,5 % με μειωμένα ουδετερόφιλα, 3,1 % με αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, 3,0 % με μειωμένα αιμοπετάλια, 2,8 % με αυξημένη χολερυθρίνη, 2,2 % με μειωμένο ασβέστιο, 1,7 % με μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια, 1,6 % με αυξημένο μαγνήσιο, 1,5 % με αυξημένη την προθρομβίνη Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), 1,4 % με μειωμένη γλυκόζη, 1,2 % με μειωμένη λευκοματίνη, 1,2 % με αυξημένο ασβέστιο, 0,4 % με αυξημένο νάτριο και 0,1 % με αυξημένη αιμοσφαιρίνη.

#### Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε τρεις εβδομάδες, 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε δύο ή τρεις εβδομάδες, ως μονοθεραπεία, σε 36 (1,8 %) από τους 2.034 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, ανιχνεύθηκαν αντισώματα, στην αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, από τους οποίους οι 9 (0,4 %) ασθενείς είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της πεμπρολιζουμάμπης. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή του προφίλ ασφαλείας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της πεμπρολιζουμάμπης ή εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία έχει αξιολογηθεί σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 9 μηνών έως 17 ετών με προχωρημένο μελάνωμα, λέμφωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1, στα 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες στη μελέτη Φάσης I/II KEYNOTE-051. Ο πληθυσμός του κλασικού λεμφώματος Hodgkin (cHL) (n=22) συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας 11 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφαλείας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν την αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 20 % των παιδιατρικών ασθενών) ήταν πυρεξία (33 %), έμετος (30 %), κεφαλαλγία (26 %), κοιλιακό άλγος (22 %), αναιμία (21 %), βήχας (21 %) και δυσκοιλιότητα (20 %). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με τη μονοθεραπεία ήταν σοβαρότητας Βαθμού 1 ή 2. Εβδομήντα έξι ασθενείς (47,2 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 έως 5, από τους οποίους οι 5 ασθενείς (3,1 %) είχαν 1 ή περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στο θάνατο. Οι συχνότερες βασίζονται σε όλες τις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, ανεξαρτήτως της αξιολόγησης της αιτιώδους σχέσης από τον ερευνητή. Μακροπρόσθετα δεδομένα ασφαλείας της πεμπρολιζουμάμπης σε εφήβους με μελάνωμα Σταδίου IIB, IIC και III που το έλαβαν ως επικουρική αγωγή, δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με την υπερδοσολογία με πεμπρολιζουμάμπη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και η κατάλληλη συμπτωματική αγωγή θα πρέπει να λαμβάνεται.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, PD-1/PDL-1 (Πρωτεΐνη 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου /συνδέτης θανάτου 1 ) αναστολείς. Κωδικός ATC: L01FF02

#### Μηχανισμός δράσης

Το KEYTRUDA είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των T-κυττάρων, που έχει δείχθει ότι εμπλέκεται στον έλεγχο των ανοσολογικών ανταποκρίσεων των T-κυττάρων. Το KEYTRUDA ενισχύει τις ανταποκρίσεις των T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ανταποκρίσεων κατά του όγκου, μέσω του αποκλεισμού της σύνδεσης του PD-1 με τους PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορούν να εκφραστούν από όγκους ή άλλα κύτταρα μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου.

Η αντιαγγειογενετική επίδραση του lenvatinib (πολλαπλός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης) σε συνδυασμό με την ανοσοδιεγερτική επίδραση της πεμπρολιζουμάμπης (αντι-PD-1) έχει σαν αποτέλεσμα την μεγαλύτερη ενεργοποίηση των T-κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου που βοηθά στο να ξεπεραστεί η πρωτογενής και επίκτητη αντίσταση στην ανοσοθεραπεία και μπορεί να βελτιώσει τις ανταποκρίσεις κατά του όγκου σε σύγκριση με την κάθε αγωγή χορηγούμενη χωριστά. Σε προκλινικά μοντέλα ποντικών, οι αναστολείς του PD-1 και της τυροσινικής κινάσης (TKI), έχουν επιδείξει ενισχυμένη δραστηριότητα κατά του όγκου σε σύγκριση με την κάθε αγωγή χορηγούμενη χωριστά.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οι δόσεις της πεμπρολιζουμάμπης των 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, των 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες και των 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 εβδομάδες αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του μελανώματος ή του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) με προηγούμενη θεραπεία. Με βάση τα μοντέλα και την προσομοίωση στις συσχετίσεις δόσης/έκθεσης για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης, δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια ανάμεσα στις δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, των 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες και των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.2).

### Μελάνωμα

#### KEYNOTE-006: Ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα που δεν είχαν λάβει αγωγή ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-006, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη, Φάσης III μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως ipilimumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 (n=279) ή 3 εβδομάδες (n=277) ή ipilimumab 3 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες (n=278). Ασθενείς με μελάνωμα με μεταλλαγή BRAF V600E δεν απαιτήθηκε να έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF.

Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία της πεμπρολιζουμάμπης μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου, επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 12 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Από τους 834 ασθενείς, το 60 % ήταν άνδρες, το 44 % ήταν  $\geq 65$  ετών (η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη [εύρος: 18-89]) και το 98 % ήταν λευκοί. Ποσοστό εξήντα-πέντε τοις εκατό των ασθενών ήταν σε στάδιο M1c, το 9 % είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο, το 66 % δεν είχε λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία και το 34 % είχε λάβει μία προηγούμενη θεραπεία. Ποσοστό τριάντα-ένα τοις εκατό είχε κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 1, το 69 % είχε κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και το 32 % είχε αυξημένη LDH. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν σε 302 (36 %) ασθενείς. Από τους ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους, οι 139 (46 %) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, όπως εκτιμήθηκε μέσω της ανασκόπησης της Ολοκληρωμένης Ακτινολογικής και Ογκολογικής Αξιολόγησης [IRO], χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης για Συμπαγείς Όγκους [RECIST], έκδοση 1.1) και η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή ipilimumab στην τελική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από μια ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 21 μηνών. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (OS) και για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) με βάση την τελική ανάλυση παρουσιάζονται στα Σχήματα 1 και 2.

**Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-006**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες n=277	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 εβδομάδες n=279	Ipilimumab 3 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες n=278
<b>OS</b>			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,68 (0,53, 0,86)	0,68 (0,53, 0,87)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	Δεν επιτεύχθηκε (24, ΜΔ)	Δεν επιτεύχθηκε (22, ΜΔ)	16 (14, 22)
<b>PFS</b>			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,61 (0,50, 0,75)	0,61 (0,50, 0,75)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
<b>Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση</b>			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Πλήρης ανταπόκριση	13%	12%	5%
Μερική ανταπόκριση	23%	25%	8%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>‡</sup></b>			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,0, 22,8+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,8, 22,8+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,1+, 23,8+)
% σε εξέλιξη στους 18 μήνες	68% <sup>§</sup>	71% <sup>§</sup>	70% <sup>§</sup>

\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

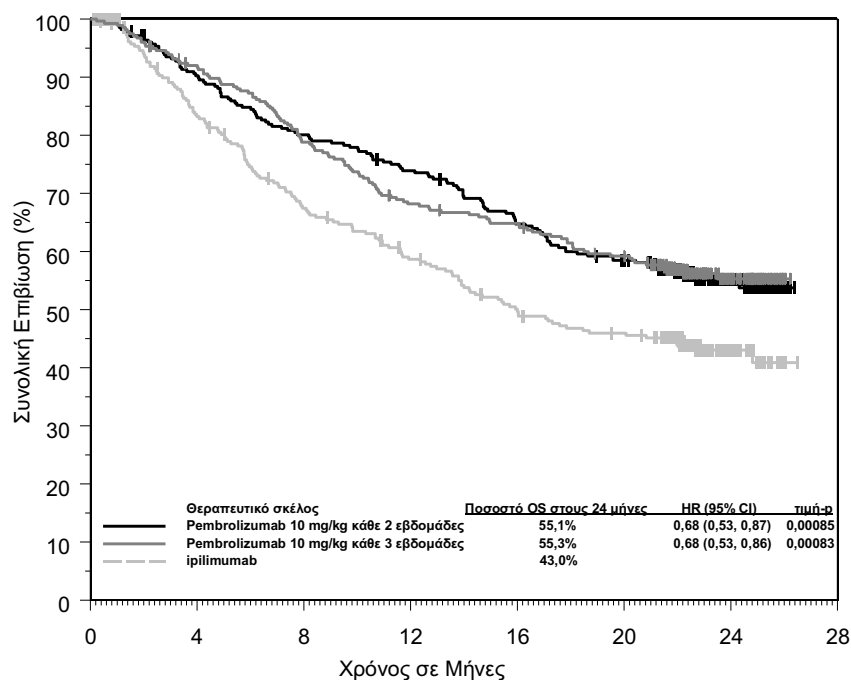
† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

§ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΜΔ = μη διαθέσιμο

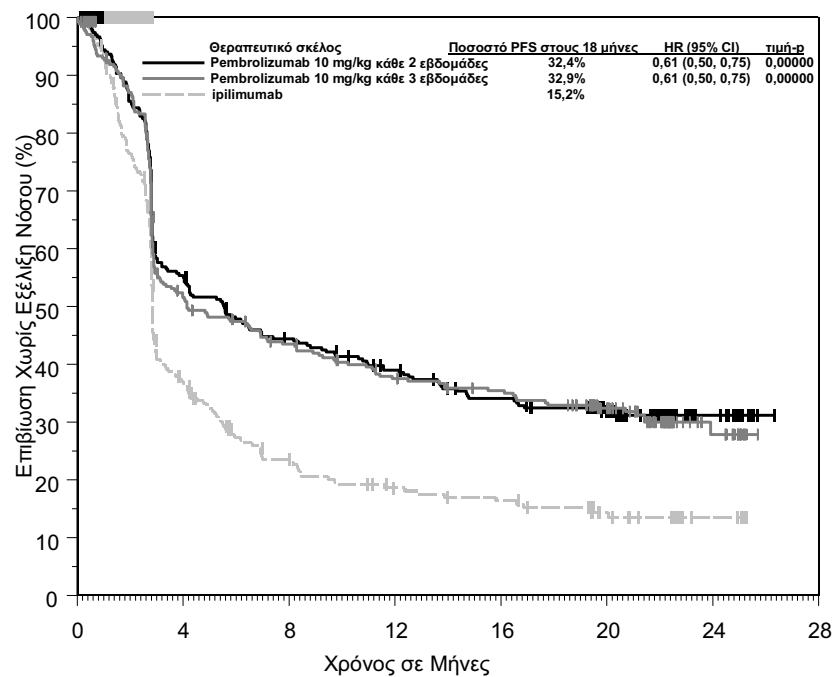
**Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-006 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο

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

**Σχήμα 2: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-006 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο

Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0



KEYNOTE-002: Ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-002, μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μελανώματος σε ασθενείς που προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία ipilimumab και εάν η μεταλλαγή BRAF V600 ήταν θετική, με έναν αναστολέα BRAF ή MEK. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη σε μια δόση των 2 (n=180) ή των 10 mg/kg ΒΣ (n=181) κάθε 3 εβδομάδες ή χημειοθεραπεία (n=179, συμπεριλαμβανομένης της δακαρβαζίνης, της τεμοζολομίδης, της καρβοπλατίνης, της πακλιταξέλης ή της καρβοπλατίνης+πακλιταξέλης). Η μελέτη αυτή απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή εκείνους που λάμβαναν ανοσοκαταστολή. Επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού ήταν ένα ιστορικό σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών από την θεραπεία με ipilimumab, που ορίζεται ως οποιαδήποτε τοξικότητα Βαθμού 4 ή τοξικότητα Βαθμού 3 που απαιτεί θεραπεία με κορτικοστεροειδές (> 10 mg/ημερησίως πρεδνιζόνης ή ισοδύναμης δόσης) για περισσότερες από 12 εβδομάδες, ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού ≥ 2 από προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab οι οποίες είναι σε εξέλιξη, προηγούμενη σοβαρή υπερευαισθησία σε άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, ιστορικό πνευμονίτιδας ή διάμεσης πνευμονοπάθειας, λοίμωξης από τον HIV, από ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C και Κατάσταση Λειτουργικότητας κατά ECOG ≥ 2.

Οι ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία της πεμπρολιζουμάμπης μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 12 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 48 και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και οι οποίοι παρουσίασαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου μετά την πρώτη προγραμματισμένη αξιολόγηση της νόσου, μπόρεσαν να κάνουν μετάβαση στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossover) και να λάβουν 2 mg/kg ΒΣ ή 10 mg/kg ΒΣ πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες κατά τρόπο διπλά τυφλό.

Από τους 540 ασθενείς, το 61 % ήταν άνδρες, το 43 % ήταν ≥ 65 ετών (η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη [εύρος: 15-89]) και το 98 % ήταν λευκοί. Ποσοστό ογδόντα-δύο τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c, το 73 % είχε τουλάχιστον δύο και το 32 % των ασθενών είχε τρεις ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Ποσοστό σαράντα-πέντε τοις εκατό είχε Κατάσταση Λειτουργικότητας κατά ECOG 1, το 40 % είχε αυξημένη LDH και το 23 % είχε έναν BRAF μεταλλαγμένο όγκο.

Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS, όπως εκτιμήθηκε με IRO, χρησιμοποιώντας τα Κριτήρια RECIST έκδοση 1.1 και η OS. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας στην τελική ανάλυση σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ipilimumab και η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS παρουσιάζεται στο Σχήμα 3. Και τα δύο θεραπευτικά σκέλη της πεμπρολιζουμάμπης υπερέιχαν ως προς τη χημειοθεραπεία, όσον αφορά την PFS και δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ των δόσεων της πεμπρολιζουμάμπης. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πεμπρολιζουμάμπης και της χημειοθεραπείας στην τελική ανάλυση της OS που δεν προσαρμόστηκε για ενδεχόμενες συγκεχυμένες επιδράσεις της μετάβασης. Από τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της χημειοθεραπείας, το 55 % μετέβησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossed over) και επακόλουθα έλαβαν την αγωγή πεμπρολιζουμάμπης.

**Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-002**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες n=180	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες n=181	Χημειοθεραπεία n=179
<b>PFS</b>			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,60)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,9 (2,8, 3,8)	3,0 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
<b>OS</b>			
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,1173	0,0106 <sup>‡</sup>	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
<b>Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση</b>			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Πλήρης ανταπόκριση	3%	7%	0%
Μερική ανταπόκριση	19%	20%	5%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>§</sup></b>			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	22,8 (1,4+, 25,3+)	Δεν επιτεύχθηκε (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
% σε εξέλιξη στους 12 μήνες	73% <sup>¶</sup>	79% <sup>¶</sup>	0% <sup>¶</sup>

\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

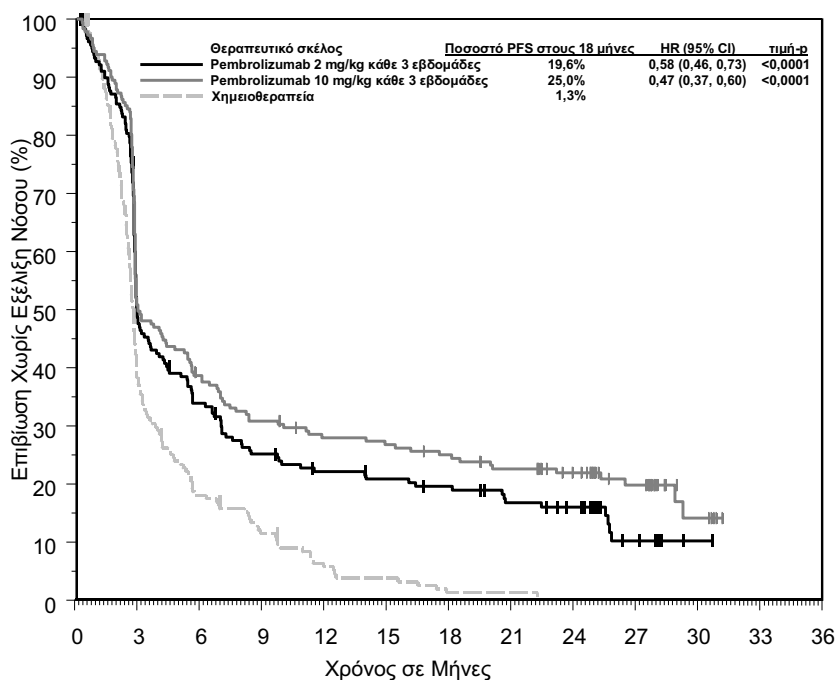
<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

<sup>‡</sup> Μη στατιστικά σημαντικό μετά από προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα

<sup>§</sup> Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση από την τελική ανάλυση

<sup>¶</sup> Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 3: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-002 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab 2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	180	59	36	29	19	1	0						
Pembrolizumab 10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες:	181	69	48	42	30	5	0						
Χημειοθεραπεία:	179	31	9	2	1	0	0						

*KEYNOTE-001: Ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab και σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα ερευνήθηκαν σε μία μη-ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη, την KEYNOTE-001. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε 276 ασθενείς από δύο καθορισμένες κοόρτες, η μία εκ των οποίων περιελάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (και εάν η μεταλλαγή BRAF V600 ήταν θετική, με έναν αναστολέα BRAF ή MEK) και η άλλη περιελάμβανε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη σε μια δόση των 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με την πεμπρολιζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου, επιτράπηκε να παραμείνουν στη θεραπεία μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν παρόμοια με εκείνα της μελέτης KEYNOTE-002.

Από τους 89 ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg ΒΣ πεμπρολιζουμάμπης και οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, το 53 % ήταν άνδρες, το 33 % ήταν ≥ 65 ετών και η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος: 18-88). Όλοι οι ασθενείς εκτός από δύο ήταν λευκοί. Ποσοστό ογδόντα-τέσσερα τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c και το 8 % των ασθενών είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Ποσοστό εβδομήντα τοις εκατό είχε τουλάχιστον δύο και το 35 % των ασθενών είχε τρεις ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν στο 13 % του πληθυσμού της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Από τους 51 ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg ΒΣ πεμπρολιζουμάμπης και οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ipilimumab, το 63 % ήταν άνδρες, το 35 % ήταν  $\geq 65$  ετών και η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος: 35-80). Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν ήταν λευκοί. Ποσοστό εξήντα-τρία τοις εκατό ήταν σε στάδιο M1c και το 2 % των ασθενών είχε ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Ποσοστό σαράντα-πέντε τοις εκατό δεν είχε λάβει προηγούμενες θεραπείες για προχωρημένο μελάνωμα. Μεταλλάξεις BRAF αναφέρθηκαν σε 20 (39 %) ασθενείς. Από τους ασθενείς με BRAF μεταλλαγμένους όγκους, οι 10 (50 %) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF.

Τα πρωταρχικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), όπως εκτιμήθηκε από ανεξάρτητη ανασκόπηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR, συμπεριλαμβανομένης της πλήρους ανταπόκρισης, της μερικής ανταπόκρισης και της σταθερής νόσου), η διάρκεια της ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και η συνολική επιβίωση (OS). Η ανταπόκριση του όγκου αξιολογούνταν σε διαστήματα των 12 εβδομάδων. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που είχαν λάβει ή όχι προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab και έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη σε μια δόση των 2 mg/kg ΒΣ με βάση μια ελάχιστη περίοδο παρακολούθησης 30 μηνών για όλους τους ασθενείς.

**Πίνακας 5: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-001**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab n=89	Πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab n=51
<b>Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση* με IRO†</b>		
ORR % (95% CI)	26% (17, 36)	35% (22, 50)
Πλήρης ανταπόκριση	7%	12%
Μερική ανταπόκριση	19%	24%
Ποσοστό ελέγχου της νόσου %‡	48%	49%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης§</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
% σε εξέλιξη στους 24 μήνες¶	75%	71%
<b>PFS</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	4,9 (2,8, 8,3)	4,7 (2,8, 13,8)
Ποσοστό PFS στους 12 μήνες	34%	38%
<b>OS</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	18,9 (11, μη διαθέσιμο)	28,0 (14, μη διαθέσιμο)
Ποσοστό OS στους 24 μήνες	44%	56%

\* Περιλαμβάνει ασθενείς χωρίς μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη από ανεξάρτητη ακτινολογική εκτίμηση

† IRO = Ολοκληρωμένη Ακτινολογική και Ογκολογική αξιολόγηση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 (Integrated radiology and oncologist assessment using RECIST 1.1)

‡ Με βάση βέλτιστη ανταπόκριση σταθερής νόσου ή καλύτερη

§ Με βάση ασθενείς με επιβεβαιωμένη ανταπόκριση από ανεξάρτητη ανασκόπηση, ξεκινώντας από την ημερομηνία της πρώτης καταγραφής της ανταπόκρισης, n=23 για ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab, n=18 για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab

¶ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

Τα αποτελέσματα σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (n=84) και σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ipilimumab (n=52) και έλαβαν 10 mg/kg ΒΣ πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν 2 mg/kg ΒΣ πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες.

#### Αναλύσεις υπο-πληθυσμού

##### Κατάσταση μετάλλαξης BRAF στο μελάνωμα

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-002 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν BRAF φυσικού τύπου (n=414, 77 %) ή μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=126, 23 %) όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6: Δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά κατάσταση μετάλλαξης BRAF στην KEYNOTE-002**

Καταληκτικό σημείο	BRAF φυσικού τύπου		μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF	
	Πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες (n=136)	Χημειοθεραπεία (n=137)	Πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες (n=44)	Χημειοθεραπεία (n=42)
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,50 (0,39, 0,66)	---	0,79 (0,50, 1,25)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,78 (0,58, 1,04)	---	1,07 (0,64, 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-006 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν BRAF φυσικού τύπου (n=525, 63 %), μετάλλαξη BRAF χωρίς προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=163, 20 %) και μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF (n=139, 17 %) όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: Δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά κατάσταση μετάλλαξης BRAF στην KEYNOTE-006**

Καταληκτικό σημείο	BRAF φυσικού τύπου		μετάλλαξη BRAF χωρίς προηγούμενη θεραπεία για BRAF		μετάλλαξη BRAF με προηγούμενη θεραπεία για BRAF	
	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες(συγκεντρωτικά)	Ipilimumab (n=170)	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες(συγκεντρωτικά)	Ipilimumab (n=55)	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες(συγκεντρωτικά)	Ipilimumab (n=52)
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	---	0,52 (0,35, 0,78)	---	0,76 (0,51, 1,14)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	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%

\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

### Έκφραση PD-L1 στο μελάνωμα

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-002 σε ασθενείς οι οποίοι ήταν PD-L1 θετικοί (έκφραση του PD-L1 σε  $\geq 1$  % των καρκινικών κυττάρων και των σχετιζόμενων με τον όγκο ανοσοποιητικών κυττάρων, σε σχέση με όλα τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα – MEL score) έναντι ασθενών οι οποίοι ήταν PD-L1 αρνητικοί. Η έκφραση του PD-L1 ελέγχθηκε αναδρομικά μέσω ανοσοϊστοχημικού (IHC) ελέγχου με το 22C3 αντίσωμα του αντι-PD-L1. Από τους ασθενείς που μπορούσαν να αξιολογηθούν για την έκφραση του PD-L1 (79 %), το 69 % (n=294) ήταν PD-L1 θετικοί και το 31 % (n=134) ήταν PD-L1 αρνητικοί. Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1.

**Πίνακας 8: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-002**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες	Χημειοθεραπεία	Πεμπρολιζουμάμη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες	Χημειοθεραπεία
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,55 (0,40, 0,76)	---	0,81 (0,50, 1,31)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,90 (0,63, 1,28)	---	1,18 (0,70, 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμη σε σύγκριση με χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Μια ανάλυση υποομάδας διεξάχθηκε ως μέρος της τελικής ανάλυσης στην KEYNOTE-006 σε ασθενείς οι οποίοι ήταν PD-L1 θετικοί (n=671, 80 %) έναντι ασθενών οι οποίοι ήταν PD-L1 αρνητικοί (n=150, 18 %). Από τους ασθενείς που μπορούσαν να αξιολογηθούν για την έκφραση του PD-L1 (98 %), το 82 % ήταν PD-L1 θετικοί και το 18 % ήταν PD-L1 αρνητικοί. Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1.

**Πίνακας 9: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-006**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab	Πεμπρολιζουμάμη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 ή 3 εβδομάδες (συγκεντρωτικά)	Ipilimumab
	PD-L1 θετικοί		PD-L1 αρνητικοί	
Σχετικός κίνδυνος PFS* (95% CI)	0,53 (0,44, 0,65)	---	0,87 (0,58, 1,30)	---
Σχετικός κίνδυνος OS* (95% CI)	0,63 (0,50, 0,80)	---	0,76 (0,48, 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμη σε σύγκριση με το ipilimumab) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

### Οφθαλμικό μελάνωμα

Σε 20 άτομα με οφθαλμικό μελάνωμα που συμπεριελήφθησαν στην KEYNOTE-001, δεν αναφέρθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Σταθερή νόσος αναφέρθηκε σε 6 ασθενείς.

### KEYNOTE-716: Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα Σταδίου ΠΒ ή ΠC που έχει εξαιρεθεί

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμης αξιολογήθηκε στην KEYNOTE-716, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου ΠΒ ή ΠC που έχει εξαιρεθεί. Συνολικά 976 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1)

για να λάβουν πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (ή οι παιδιατρικοί [ηλικίας 12 έως 17 ετών] δόση των 2 mg/kg ενδοφλέβια [έως ένα μέγιστο των 200 mg] κάθε 3 εβδομάδες) (n=487) ή εικονικό φάρμακο (n=489), για έως και έναν χρόνο ή μέχρι την υποτροπή της νόσου ή την μη αποδεκτή τοξικότητα. Η τυχαιοποίηση διαστρωματοποιήθηκε με βάση την 8<sup>η</sup> έκδοση T-σταδιοποίησης της Αμερικάνικης Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο ή με μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή με μελάνωμα των βλεννογόνων ή με οφθαλμικό μελάνωμα δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία για το μελάνωμα εκτός της χειρουργικής επέμβασης δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε απεικονιστικό έλεγχο κάθε 6 μήνες από την τυχαιοποίηση μέχρι τον 4<sup>ο</sup> χρόνο, και στη συνέχεια μία φορά ετησίως τον 5<sup>ο</sup> χρόνο από τη τυχαιοποίηση ή έως την υποτροπή της νόσου, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο.

Μεταξύ των 976 ασθενών, τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος: 16-87, 39 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 2 έφηβοι ασθενείς [ένας ανά θεραπευτικό σκέλος]), το 60 % ήταν άνδρες και είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG PS 0 (93 %) και 1 (7 %). Εξήντα τέσσερα τοις εκατό είχαν μελάνωμα σταδίου IIB και 35% είχαν σταδίου IIC.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου (RFS) στο σύνολο του πληθυσμού, όπου το RFS ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της ημερομηνίας τυχαιοποίησης και της ημερομηνίας της πρώτης υποτροπής (τοπική, περιοχική ή απομακρυσμένη μετάσταση) ή του θανάτου, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο. Τα δευτερεύοντα σημεία της έκβασης ήταν η επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση (DMFS) και η OS στο σύνολο του πληθυσμού. Η OS δεν εκτιμήθηκε επίσημα κατά την χρονική στιγμή αυτής της ανάλυσης. Η μελέτη αρχικά επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση του RFS (HR 0,65; 95 % CI 0,46, 0,92, Τιμή-p = 0,00658) στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση. Τα δεδομένα που αναφέρθηκαν από την προκαθορισμένη τελική ανάλυση για την RFS σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 20,5 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 10. Τα επικαιροποιημένα RFS δεδομένα σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 38,5 μηνών ήταν σύμφωνα με την τελική ανάλυση για την RFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (HR 0,62; 95 % CI 0,49, 0,79) (βλ. Σχήμα 4). Η μελέτη επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην DMFS (HR 0,64, 95 % CI 0,47, 0,88, Τιμή-p = 0,00292) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση της σε μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 26,9 μηνών. Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από την προκαθορισμένη τελική ανάλυση για την DMFS σε μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 38,5 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 10 και το Σχήμα 5.

**Πίνακας 10: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-716**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=487</b>	<b>Εικονικό φάρμακο n=489</b>
<b>RFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	72 (15 %)	115 (24 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)	ΔΕ (29,9, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος* (95 % CI)	0,61 (0,45, 0,82)	
Τιμή-p (διαστρωμάτωση log-rank) <sup>†</sup>	0,00046	
<b>DMFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	74 (15,2 %)	119 (24,3 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος* (95 % CI)	0,59 (0,44, 0,79)	

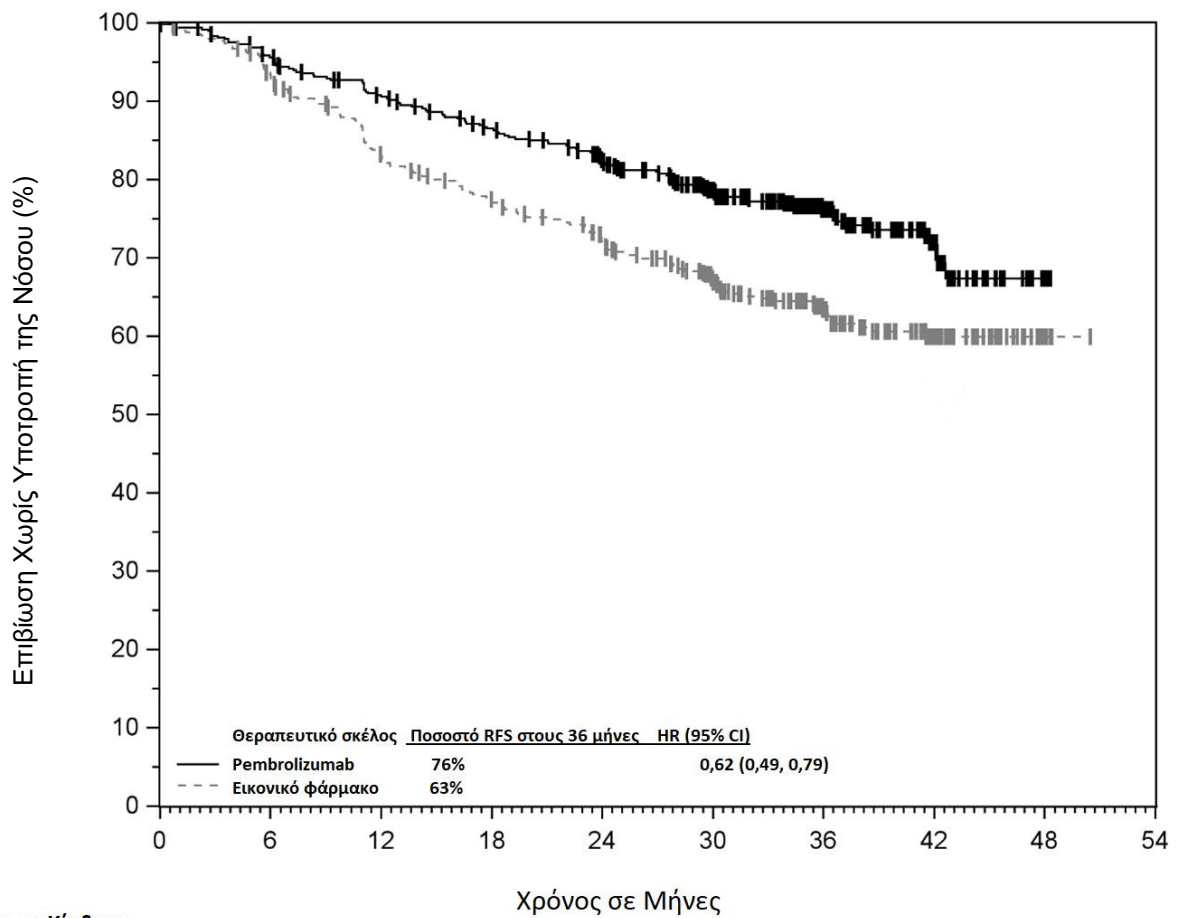
\* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>†</sup> Ονομαστική Τιμή-p με βάση τη δοκιμή log-rank διαστρωματοποιημένη με βάση την 8<sup>η</sup> έκδοση T-σταδιοποίησης της Αμερικάνικης Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC).

ΔΕ= δεν επιτεύχθηκε

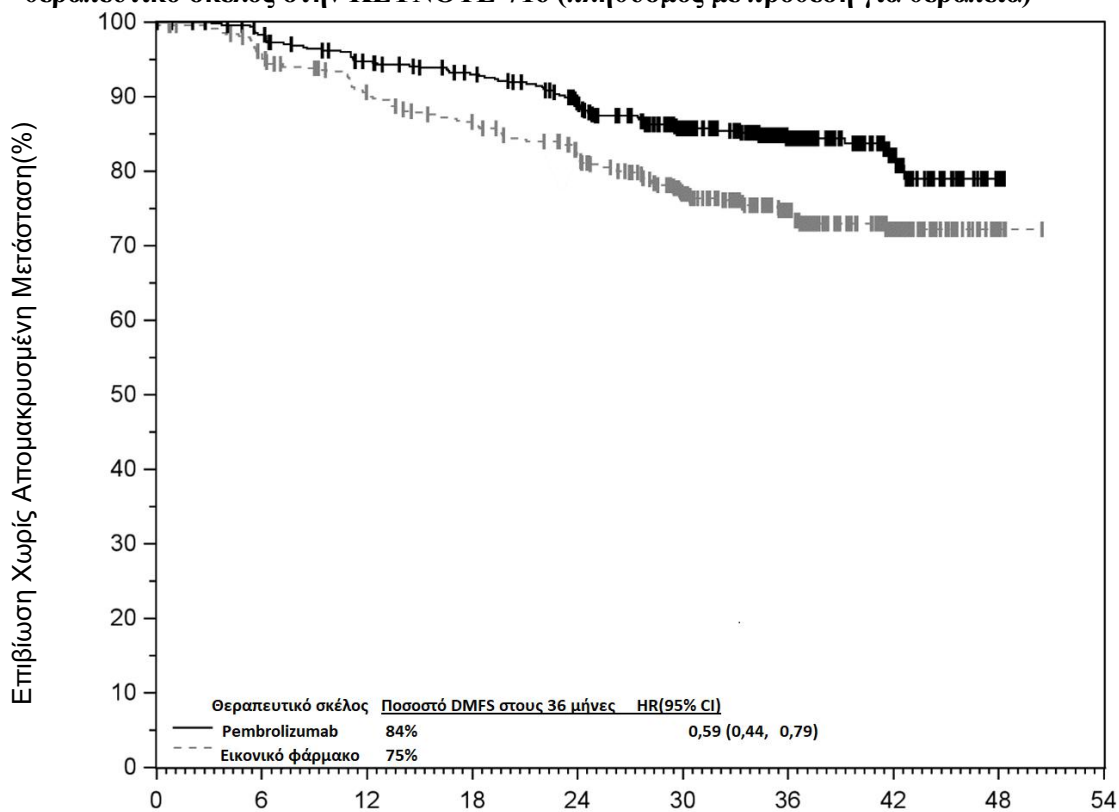


**Σχήμα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-716 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Εικονικό φάρμακο	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

**Σχήμα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-716 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab	487	469	444	427	396	322	185	71	5	0
Εικονικό φάρμακο	489	463	427	402	372	287	176	62	7	0

**KEYNOTE-054: Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την επικουρική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα Σταδίου III, το οποίο έχει πλήρως εξαιρεθεί**

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης αξιολογήθηκε στην KEYNOTE-054, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε ασθενείς με μελάνωμα σταδίου IIIA (> 1 mm μετάσταση λεμφαδένα), IIIB ή IIIC, το οποίο είχε εξαιρεθεί πλήρως. Συνολικά, 1.019 ενήλικες ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε τρεις εβδομάδες (n=514) ή εικονικό φάρμακο (n=505), για έως και ένα χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την 7<sup>η</sup> έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης της AJCC, (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1-3 θετικοί λεμφαδένες vs. IIIC ≥ 4 θετικοί λεμφαδένες) και την γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ευρωπαϊκές χώρες, Αυστραλία και άλλες χώρες όπως ορίστηκαν). Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν υποβληθεί σε εκτομή λεμφαδένων και εάν ενδείκνυται σε ακτινοθεραπεία εντός διαστήματος 13 εβδομάδων πριν την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή με μελάνωμα των βλεννογόνων ή των οφθαλμών δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία για το μελάνωμα εκτός από χειρουργική επέμβαση ή ιντερφερόνη για συμπαγή πρωτοπαθή μελανώματα χωρίς ενδείξεις συμμετοχής λεμφαδένων δεν ήταν κατάλληλοι για ένταξη. Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε απεικονιστικό έλεγχο κάθε 12 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση της πεμπρολιζουμάμπης για τα πρώτα δύο χρόνια, κατόπιν κάθε 6 μήνες από τον 3<sup>ο</sup> έως τον 5<sup>ο</sup> χρόνο και στη συνέχεια ετησίως.

Μεταξύ των 1.019 ασθενών, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 54 έτη (το 25 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 62 % ήταν άνδρες και με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (94 %) και 1 (6 %). Ποσοστό δεκαέξι τοις εκατό ήταν σταδίου IIIA, το 46 % ήταν σταδίου IIIB, το 18 % ήταν σταδίου IIIC (1-3 θετικοί λεμφαδένες) και το 20 % ήταν σταδίου IIIC ( $\geq 4$  θετικοί λεμφαδένες), το 50 % είχε θετική μετάλλαξη BRAF V600 και το 44 % δεν έφερε τη μετάλλαξη BRAF (BRAF wild type). Η έκφραση του PD-L1 ελέγχθηκε αναδρομικά μέσω ανοσοϊστοχημικού (IHC) ελέγχου με το 22C3 αντίσωμα του αντι-PD-L1. Το 84 % των ασθενών είχε θετική έκφραση του PD-L1 στο μελάνωμα (έκφραση του PD-L1 σε  $\geq 1$  % των καρκινικών κυττάρων και των σχετιζόμενων με τον όγκο ανοσοποιητικών κυττάρων, σε σχέση με όλα τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα). Το ίδιο σύστημα βαθμολόγησης χρησιμοποιούνταν στο μεταστατικό μελάνωμα (MEL score).

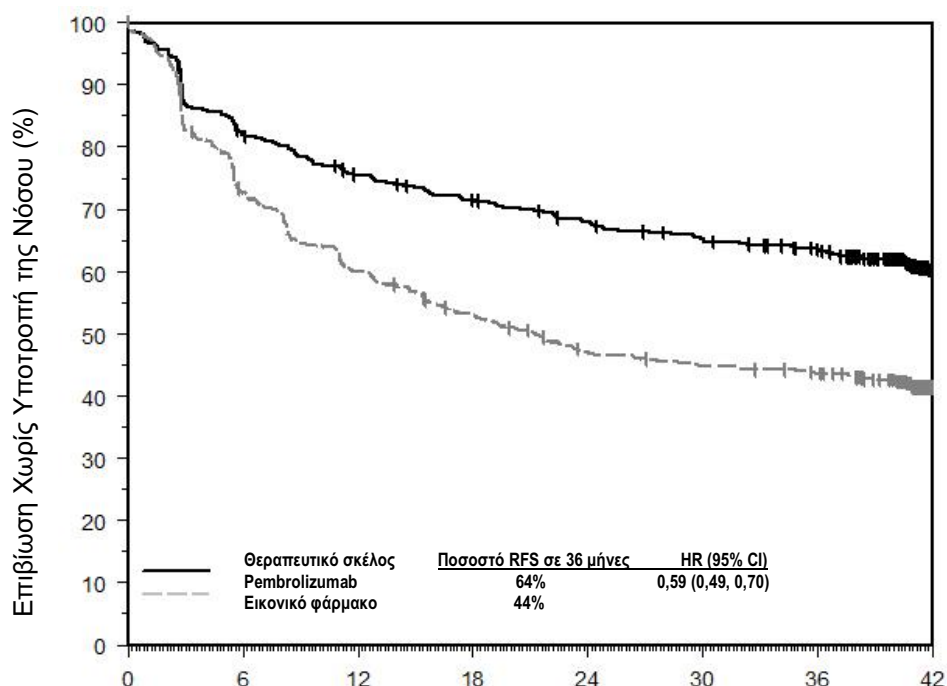
Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή RFS στο σύνολο του πληθυσμού και στον πληθυσμό με όγκους που έχουν θετική έκφραση του PD-L1, όπου το RFS ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της ημερομηνίας τυχαιοποίησης και της ημερομηνίας πρώτης υποτροπής (τοπική, περιοχική ή απομακρυσμένη μετάσταση) ή του θανάτου, οποιοδήποτε συνέβη πρώτο. Τα δευτερεύοντα σημεία της έκβασης ήταν η DMFS και η OS στο σύνολο του πληθυσμού και στον πληθυσμό με όγκους που έχουν θετική έκφραση του PD-L1. Η OS δεν εκτιμήθηκε επίσημα κατά την χρονική στιγμή αυτών των αναλύσεων. Η μελέτη αρχικά επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση του RFS (HR 0,57, 98,4% CI 0,43, 0,74, Τιμή-p < 0,0001) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση του. Τα επικαιροποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 45,5 μήνες συνοψίζονται στον Πίνακα 11 και στα Σχήματα 6 και 7.

**Πίνακας 11: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-054**

Καταληκτικό Σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=514	Εικονικό φάρμακο n=505
<b>RFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	203 (40%)	288 (57%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	ΔΕ	21,4 (16,3, 27,0)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,59 (0,49, 0,70)	
<b>DMFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	173 (34%)	245 (49%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	ΔΕ	40,0 (27,7, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,60 (0,49, 0,73)	
Τιμή-p (διαστρωμάτωση log-rank)	< 0,0001	

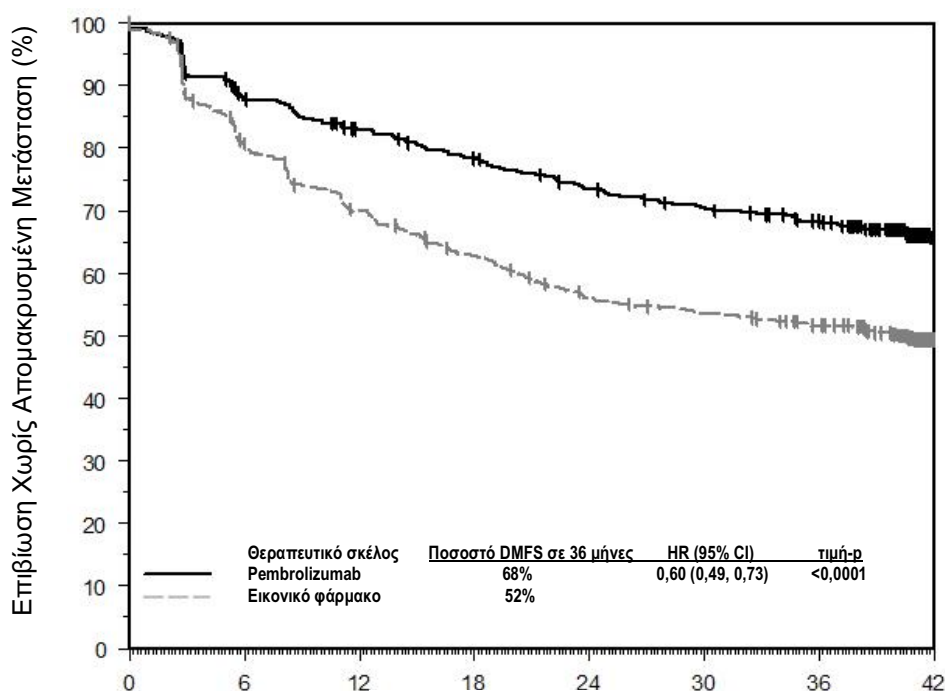
\* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων  
ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

**Σχήμα 6: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-054 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες							
Pembrolizumab	514	412	375	353	333	316	300	163
Εικονικό φάρμακο:	505	359	297	258	225	213	205	115

**Σχήμα 7: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-054 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες							
Pembrolizumab:	514	434	404	378	352	334	314	174
Εικονικό φάρμακο:	505	395	339	301	265	251	235	136

Το όφελος στην RFS και στην DMFS επιδείχθηκε σταθερά σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο, της κατάστασης μετάλλαξης BRAF και του σταδίου της νόσου (χρησιμοποιώντας την 7<sup>η</sup> έκδοση της AJCC). Τα αποτελέσματα αυτά ήταν σε συμφωνία όταν επαναταξινομήθηκαν σύμφωνα με την τρέχουσα 8<sup>η</sup> έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης AJCC σε μια post-hoc ανάλυση.

#### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

#### KEYNOTE-671: Ελεγχόμενη μελέτη για την νεοπλασματική και επικουρική θεραπεία ασθενών με εξαιρέσιμο NSCLC

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει πλατίνα, χορηγούμενη ως νεοπλασματική αγωγή και στην συνέχεια ως μονοθεραπεία ως επικουρική αγωγή ερευνήθηκε στην KEYNOTE-671, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν οι ασθενείς να μην έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και να έχουν εξαιρέσιμο NSCLC σε υψηλό κίνδυνο (Σταδίου II, IIIA, ή IIIB (N2) σύμφωνα με την 8<sup>η</sup> έκδοση της AJCC) υποτροπής, ανεξαρτήτως της κατάστασης έκφρασης του PD-L1 στον όγκο με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο του PD-L1 με το 22C3 pharmDx™. Ο έλεγχος για γονιδιωματικές ανωμαλίες του όγκου/ογκογονικούς οδηγούς δεν ήταν υποχρεωτικός για την ένταξη.

Τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής προσδιορίζουν τους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής οι οποίοι περιλαμβάνονται στην θεραπευτική ένδειξη και που αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό των ασθενών με στάδιο II – IIIB (N2) σύμφωνα με την 8<sup>η</sup> έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης: μέγεθος όγκου > 4 cm, ή όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους οι οποίοι είτε συνοδεύονται από κατάσταση N1 ή N2, ή όγκοι που διηθούν θωρακικές δομές (διηθούν απευθείας τον τοιχωματικό υπεζωκότα, θωρακικό τοίχωμα, διάφραγμα, φρενικό νεύρο, μεσοθωρακικό υπεζωκότα, τοιχωματικό περικάρδιο, μεσοθωράκιο, καρδιά, μεγάλα αγγεία, τραχεία, παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, οισοφάγο, σπονδυλικό σώμα, τρόπιδα), ή όγκοι που περιλαμβάνουν τον κύριο βρόγχο με όγκο > 4 cm, ή όγκοι > 4 cm που προκαλούν αποφρακτική ατελεκτασία η οποία επεκτείνεται στον χιτώνα, ή όγκοι με ξεχωριστό(ούς) όζο(ούς) στον ίδιο λοβό ή σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό με τον πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα.

Εάν ενδεικνυόταν, οι ασθενείς έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία πριν από την επικουρική πεμπρολιζουμάμπη ή το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο η οποία απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών από την θεραπεία ή με μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι να ενταχθούν στην μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση το στάδιο (II έναντι III), την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (TPS  $\geq$  50 % ή < 50 %), τον ιστολογικό τύπο (πλακώδης έναντι μη-πλακώδης) και την γεωγραφική περιοχή (Ανατολική Ασία έναντι μη-Ανατολικής Ασίας).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- Θεραπευτικό σκέλος A: νεοπλασματική πεμπρολιζουμάμπη 200 mg την Ημέρα 1 σε συνδυασμό με σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> και είτε πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 ή γεμισταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1 και 8 του κάθε κύκλου 21 ημερών για έως 4 κύκλους. Μετά την χειρουργική επέμβαση, τα 200 mg πεμπρολιζουμάμπης χορηγούνταν κάθε 3 εβδομάδες για έως 13 κύκλους.
- Θεραπευτικό σκέλος B: νεοπλασματικό εικονικό φάρμακο την Ημέρα 1 σε συνδυασμό με σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> και είτε πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 ή γεμισταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1 και 8 του κάθε κύκλου 21 ημερών για έως 4 κύκλους. Μετά την χειρουργική επέμβαση, το εικονικό φάρμακο χορηγούνταν κάθε 3 εβδομάδες για έως 13 κύκλους.

Όλα τα φάρμακα της μελέτης χορηγήθηκαν μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε έως την ολοκλήρωση της θεραπείας (17 κύκλοι), την εξέλιξη της νόσου που απέκλειε οριστική χειρουργική επέμβαση, την υποτροπή της νόσου στην επικουρική φάση, την εξέλιξη της νόσου για εκείνους που δεν υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση ή είχαν μη πλήρη εξαίρεση και εισήλθαν στην επικουρική φάση, ή την μη αποδεκτή τοξικότητα. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιήθηκε κατά την

ένταξη, την Εβδομάδα 7 και Εβδομάδα 13 στην νεοεπικουρική φάση, και εντός 4 εβδομάδων πριν από την έναρξη της επικουρικής φάσης. Έπειτα από την έναρξη της επικουρικής φάσης, η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 16 εβδομάδες έως το τέλος του Έτους 3 και στην συνέχεια κάθε 6 μήνες.

Το πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η εκτιμώμενη από τον ερευνητή επιβίωση ελεύθερη συμβάντος (EFS). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης (pCR) και το ποσοστό της μέγιστης παθολογικής ανταπόκρισης (mPR) όπως αξιολογήθηκε μέσω τυφλής ανεξάρτητης παθολογικής αξιολόγησης (BIPR).

Ένα σύνολο 797 ασθενών στην KEYNOTE-671 τυχαιοποιήθηκε: 397 ασθενείς στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης και 400 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 64 ετών (εύρος: 26 έως 83), 45% ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 71 % άνδρες, 61 % Λευκοί, 31 % Ασιάτες και 2 % Μαύροι. Εξήντα-τρία τοις εκατό και 37% είχαν ECOG λειτουργικότητα 0 ή 1, αντίστοιχα, 30 % είχαν νόσο σταδίου II και 70% είχαν σταδίου III, 33 % είχαν TPS  $\geq$  50 % και 67 % είχαν TPS < 50%, 43 % είχαν όγκους με πλακώδη ιστολογικό τύπο και 57 % είχαν όγκους με μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο, 31 % ήταν από την περιοχή της Ανατολικής Ασίας. Τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχαν EGFR μεταλλάξεις και σε 66 % η κατάσταση των EGFR μεταλλάξεων ήταν άγνωστη. Τρία τοις εκατό των ασθενών είχαν ALK μεταθέσεις και σε 68 % των ασθενών η κατάσταση των ALK μεταθέσεων ήταν άγνωστη.

Ογδόντα ένα τοις εκατό των ασθενών στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα είχαν οριστική χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με το 76 % των ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα.

Η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην OS, EFS, pCR και mPR για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα ακολουθούμενη από μονοθεραπεία πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο μόνο. Σε μία προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 21,4 μηνών [εύρος: 0,4 έως 50,6 μήνες]) το EFS HR ήταν 0,58 (95 % CI: 0,46, 0,72,  $p < 0,0001$ ) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα ακολουθούμενη από μονοθεραπεία πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο μόνο. Στο χρονικό διάστημα αυτής της ανάλυσης, τα δεδομένα της OS δεν ήταν ώριμα.

Ο πίνακας 12 συνοψίζει τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 29,8 μηνών (εύρος: 0,4 έως 62,0 μήνες). Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την EFS παρουσιάζονται στα σχήματα 8 και 9.

**Πίνακας 12: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-671**

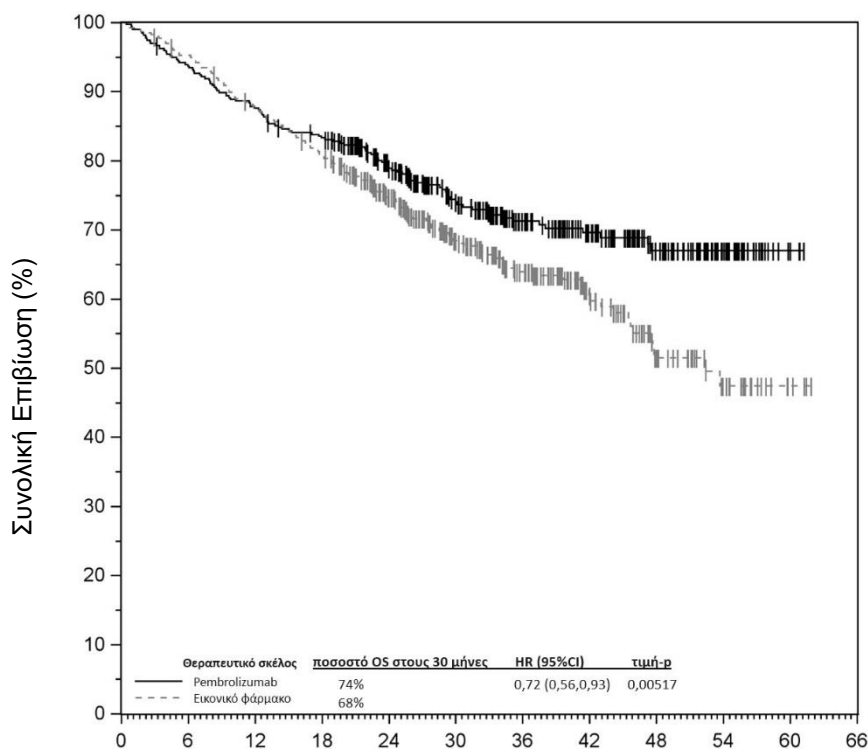
Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη σε χημειοθεραπεία/ Πεμπρολιζουμάμπη n = 397	Εικονικό φάρμακο με χημειοθεραπεία/ Εικονικό φάρμακο n = 400
<b>OS</b>		
Αριθμός ( %) ασθενών με συμβάν	110 (28 %)	144 (36 %)
Διάμεσος σε μήνες* (95 %CI)	ΔΕ (ΔΕ, ΔΕ)	52,4 (45,7, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95 % CI)	0,72 (0,56, 0,93)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,00517	
<b>EFS</b>		
Αριθμός ( %) ασθενών με συμβάν	174 (44%)	248 (62%)
Διάμεσος σε μήνες* (95 % CI)	47,2 (32,9, ΔΕ)	18,3 (14,8, 22,1)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95 % CI)	0,59 (0,48, 0,72)	

\* Με βάση τις εκτιμήσεις Kaplan-Meier

<sup>†</sup> Με βάση το Cox μοντέλο παλινδρόμησης με την θεραπεία ως συμμεταβλητή διαστρωματοποιημένη ανά στάδιο, έκφραση του PD-L1 στον όγκο, ιστολογικό τύπο, και γεωγραφική περιοχή

<sup>‡</sup> Με βάση τη διαστρωματοποιημένη log-rank δοκιμή  
ΔΕ= δεν επιτεύχθηκε

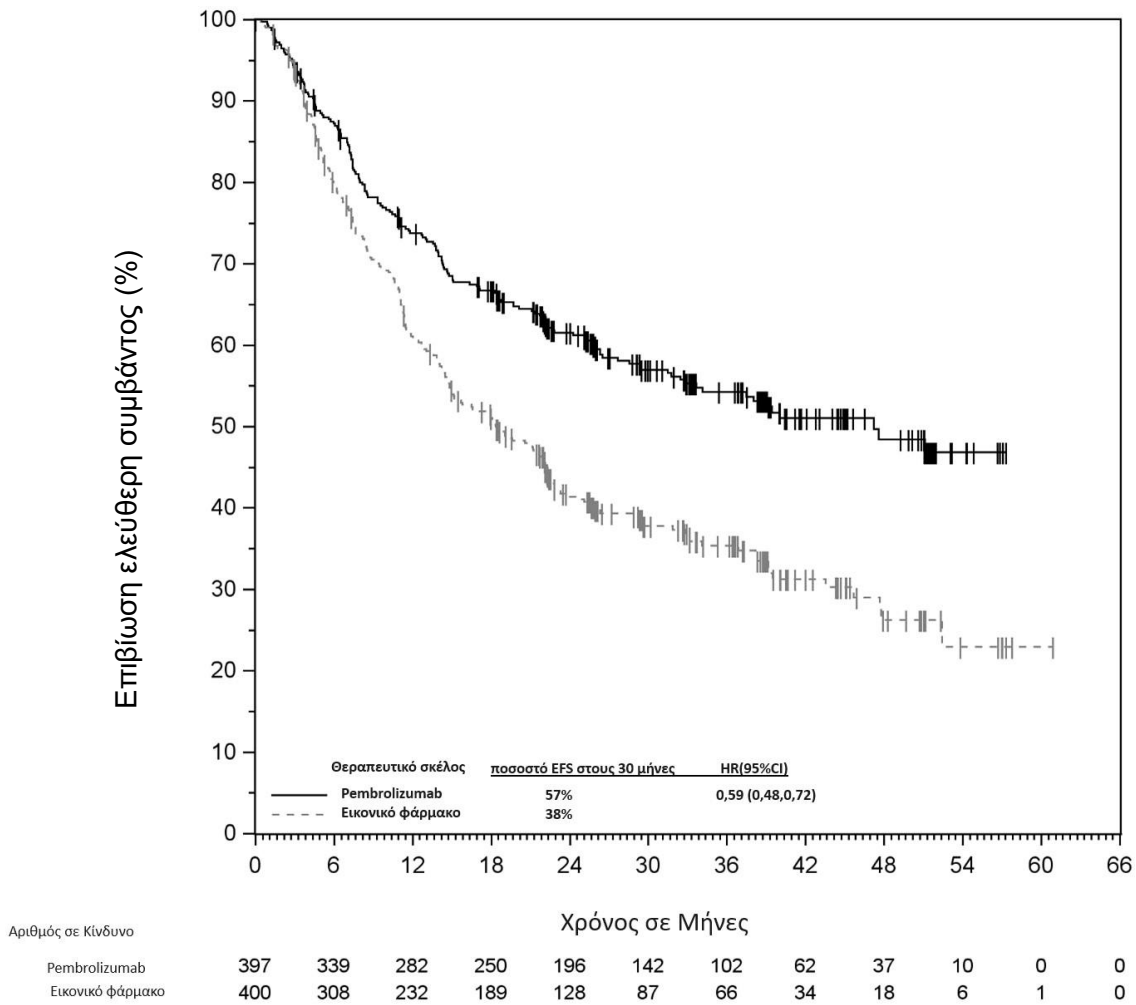
**Σχήμα 8: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-671 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο

	Χρόνος σε Μήνες											
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Εικονικό φάρμακο	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

**Σχήμα 9: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση ελεύθερη συμβάντος ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-671 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Μία post-hoc εξερευνητική ανάλυση υποομάδας πραγματοποιήθηκε στην KEYNOTE-671 σε ασθενείς που είχαν PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  (σκέλος πεμπρολιζουμάμπης [n=132, 33 %] έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου [n=134, 34 %]), TPS = 1 - 49 % (σκέλος πεμπρολιζουμάμπης [n=127, 32 %] έναντι σκέλους εικονικού φαρμάκου [n=115, 29 %]) και TPS < 1 % (σκέλος πεμπρολιζουμάμπης [n=138, 35 %] έναντι σκέλους εικονικού φαρμάκου [n=151, 38 %]). Το EFS HR ήταν, 0,48 (95 % CI: 0,33, 0,71) σε ασθενείς με ένα TPS  $\geq 50\%$ , 0,52 (95 % CI: 0,36, 0,73) σε ασθενείς με ένα TPS = 1 - 49 % και 0,75 (95 % CI: 0,56, 1,01) σε ασθενείς με ένα TPS < 1 %. Το OS HR ήταν 0,55 (95 % CI: 0,33, 0,92) σε ασθενείς με ένα TPS  $\geq 50\%$ , 0,69 (95 % CI: 0,44, 1,07) σε ασθενείς με ένα TPS = 1 - 49 % και 0,91 (95 % CI: 0,63, 1,32) σε ασθενείς με ένα TPS < 1 %.



KEYNOTE-091: Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την επικουρική θεραπεία ασθενών με NSCLC που έχει εξαιρεθεί

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε στην KEYNOTE-091, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, τριπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με NSCLC οι οποίοι είναι σε υψηλό κίνδυνο (στάδιο IB [T2a  $\geq$  4 cm], II ή IIIA σύμφωνα με την 7<sup>η</sup> έκδοση της AJCC) υποτροπής έπειτα από πλήρη εξαίρεση, ανεξαρτήτως της κατάστασης έκφρασης του PD-L1 στον όγκο, χωρίς προηγούμενη νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία ή/και νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, και χωρίς προηγούμενη ή προγραμματισμένη επικουρική ακτινοθεραπεία για την τρέχουσα κακοήθεια. Ο έλεγχος για γονιδιωματικές ανωμαλίες του όγκου/ογκογονικούς οδηγούς δεν ήταν υποχρεωτικός για την ένταξη.

Τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής προσδιορίζουν τους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής οι οποίοι περιλαμβάνονται στην θεραπευτική ένδειξη και που αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό των ασθενών με στάδιο IB (T2a  $\geq$  4 cm), II ή IIIA σύμφωνα με την 7<sup>η</sup> έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης: Μέγεθος όγκου  $\geq$  4 cm, ή όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους οι οποίοι είτε συνοδεύονται από κατάσταση N1 ή N2, ή όγκοι που είναι διηθητικοί σε θωρακικές δομές (αευθείας διηθούν τον τοιχωματικό υπεζωκότα, θωρακικό τοίχωμα, διάφραγμα, φρενικό νεύρο, μεσοθωρακικό υπεζωκότα, τοιχωματικό περικάρδιο, μεσοθωράκιο, καρδιά, μεγάλα αγγεία, τραχεία, παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, οισοφάγο, σπονδυλικό σώμα, τροπίδα), ή όγκοι που περιλαμβάνουν τον κύριο βρόγχο  $<$  2 cm περιφερικά της τροπίδας αλλά χωρίς εμπλοκή της τροπίδας, ή όγκοι που σχετίζονται με ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου του πνεύμονα, ή όγκοι με ξεχωριστό (ούς) όζο(ους) στον ίδιο λοβό ή σε διαφορετικό ομόπλευρο λοβό με τον πρωτοπαθή. Η μελέτη δεν περιελάμβανε ασθενείς οι οποίοι είχαν N2 κατάσταση με όγκους που επίσης διηθούσαν το μεσοθωράκιο, καρδιά, μεγάλα αγγεία, τραχεία, παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο, οισοφάγο, σπονδυλικό σώμα, τροπίδα ή με ξεχωριστό(ούς) όζο(ους) όγκου σε έναν διαφορετικό ομόπλευρο λοβό.

Οι ασθενείς μπορεί να έχουν λάβει ή να μην έχουν λάβει επικουρική χημειοθεραπεία όπως συστήθηκε από τον γιατρό τους. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο η οποία απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την θεραπεία, με μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή, ή που είχαν λάβει περισσότερους από 4 κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στην μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση το στάδιο (IB έναντι II έναντι IIIA), την επικουρική χημειοθεραπεία (μη επικουρική χημειοθεραπεία έναντι επικουρικής χημειοθεραπείας), την κατάσταση του PD-L1 (TPS  $<$  1% [αρνητικό] έναντι TPS 1-49% έναντι TPS  $\geq$  50%), και τη γεωγραφική περιοχή (Δυτική Ευρώπη έναντι Ανατολικής Ευρώπης έναντι Ασίας έναντι Υπόλοιπου Κόσμου). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν πεμπρολιζουμάμπη 200 mg (n=590) ή εικονικό φάρμακο (n=587) ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες.

Η αγωγή συνεχίστηκε έως την προσδιορισμένη κατά RECIST 1.1 υποτροπή της νόσου όπως ορίστηκε από τον ερευνητή, την μη αποδεκτή τοξικότητα, ή περίπου για 1 έτος (18 δόσεις). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε απεικόνιση κάθε 12 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση πεμπρολιζουμάμπης για το πρώτο έτος, έπειτα κάθε 6 μήνες για τα έτη 2 έως 3, και έπειτα ετησίως έως το τέλος του 5<sup>ου</sup> έτους. Μετά το 5<sup>ο</sup> έτος, η απεικόνιση πραγματοποιείται σύμφωνα με την τοπική καθιερωμένη φροντίδα.

Από τους 1.177 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, οι 1.010 (86 %) έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα έπειτα από πλήρη εξαίρεση. Μεταξύ αυτών των 1.010 ασθενών στην KEYNOTE-091, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη (εύρος: 35 έως 84), 49 % ηλικίας 65 ετών και άνω, 68 % άνδρες, και 77 % Λευκοί, 18 % Ασιάτες, 86 % νυν ή πρώην καπνιστές. Εξήντα ένα τοις εκατό και 39 % είχαν ECOG λειτουργικότητα 0 ή 1, αντίστοιχα. Δώδεκα τοις εκατό είχαν νόσο σταδίου IB (T2a  $\geq$  4 cm), 57 % είχαν σταδίου II, και 31 % είχαν σταδίου IIIA. Τριάντα εννέα τοις εκατό είχαν όγκο με έκφραση του PD-L1 με TPS  $<$  1 % (αρνητικό), 33 % είχαν TPS 1-49 %, 28% είχαν TPS  $\geq$  50 %. Επτά τοις εκατό είχαν γνωστές EGFR μεταλλάξεις, τριάντα οκτώ τοις εκατό χωρίς EGFR μεταλλάξεις και σε πενήντα έξι τοις εκατό η κατάσταση EGFR μεταλλάξεων δεν ήταν γνωστή. Πενήντα δύο τοις εκατό ήταν από την Δυτική Ευρώπη, 20 % από την Ανατολική Ευρώπη, 17 % από την Ασία, και 11 % από τον Υπόλοιπο Κόσμο.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή, επιβίωση χωρίς εμφάνιση νόσου (DFS) στον συνολικό πληθυσμό και στον πληθυσμό με όγκο με έκφραση του PD-L1 TPS  $\geq$  50 % όπου η DFS προσδιορίστηκε ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της ημερομηνίας τυχαιοποίησης και της ημερομηνίας της πρώτης υποτροπής (τοπική/περιοχική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση), μιας δεύτερης κακοήθειας, ή θανάτου, οποιοδήποτε εμφανιζόταν πρώτο. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή DFS στον πληθυσμό με έκφραση του PD-L1 στον όγκο με TPS  $\geq$  1%, και η OS στον συνολικό πληθυσμό και στους πληθυσμούς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο με TPS  $\geq$  50 % και TPS  $\geq$  1 %.

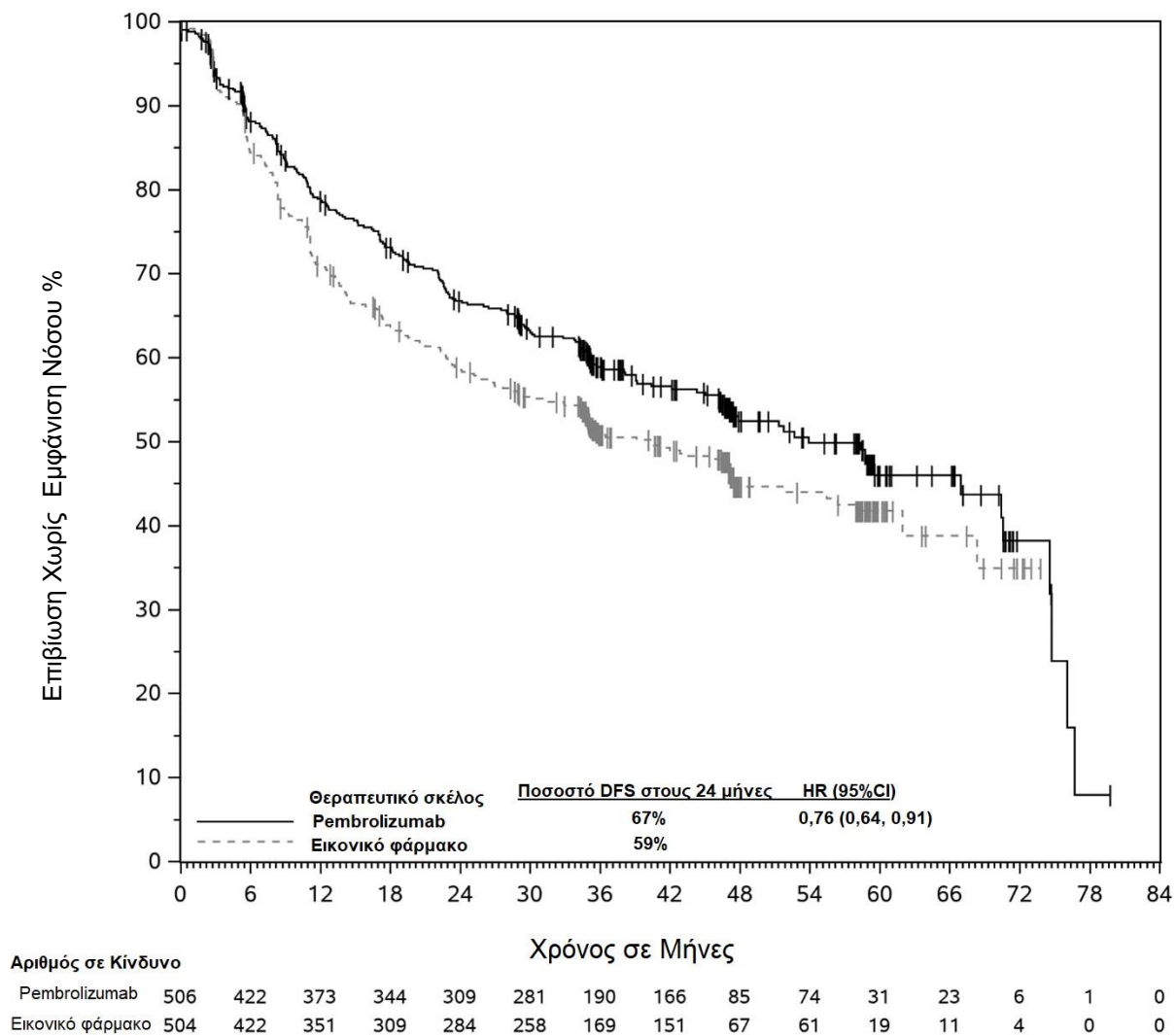
Η μελέτη επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην DFS στον συνολικό πληθυσμό (HR = 0,76 [95% CI: 0,63, 0,91, p = 0,0014]) σε μια προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 32,4 μηνών (εύρος: 0,6 έως 68 μήνες), για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης συγκριτικά με ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Ο Πίνακας 13 και το Σχήμα 10 συνοψίζουν τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία στην τελική ανάλυση για την DFS που πραγματοποιήθηκε σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 46,7 μηνών (εύρος: 0,6 έως 84,2). Στην χρονική στιγμή αυτής της ανάλυσης, τα αποτελέσματα της OS δεν ήταν ώριμα με μόνο το 58% των προκαθορισμένων συμβάντων της OS στον συνολικό πληθυσμό. Μία διερευνητική ανάλυση της OS πρότεινε μία τάση υπέρ της πεμπρολιζουμάμπης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο με ένα HR 0,79 (95 % CI: 0,62, 1,01) σε ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία.

**Πίνακας 13: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-091 για τους ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=506</b>	<b>Εικονικό φάρμακο  n=504</b>
<b>DFS</b>		
Αριθμός ( %) ασθενών με συμβάν	225 (44 %)	262 (52 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95 % CI)	0,76 (0,64, 0,91)	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	53,8 (46,2, 70,4)	40,5 (32,9, 47,4)

\* Με βάση το πολυπαραγοντικό κατά Cox μοντέλο παλινδρόμησης

**Σχήμα 10: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εμφάνιση νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-091 (για ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία)**



KEYNOTE-024: Ελεγχόμενη μελέτη των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έλαβαν προηγούμενη αγωγή

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνηθήκαν στην KEYNOTE-024, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ασθενείς που δεν έλαβαν προηγούμενη αγωγή. Οι ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS  $\geq$  50 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=154) ή χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή που περιείχε πλατίνα (n=151, συμπεριλαμβανομένων των πεμετρεξίδη+καρβοπλατίνη, πεμετρεξίδη+σισπλατίνη, γεμισιταβίνη+σισπλατίνη, γεμισιταβίνη+καρβοπλατίνη ή πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη. Ασθενείς με NSCLC μη πλακώδους ιστολογικού τύπου θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη). Οι ασθενείς έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή θα μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου θα μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με EGFR ή ALK γονιδιωμιακές μεταλλάξεις όγκου, με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία μέσα στα 2 χρόνια της αγωγής, μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή εκείνους που είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στον θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες. Οι ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία και εμφάνισαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου είχαν τη δυνατότητα να μεταβούν στην άλλη ομάδα (cross over) και να λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη.

Μεταξύ των 305 ασθενών στην KEYNOTE-024, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 65 έτη (το 54 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 61 % ήταν άνδρες, το 82 % ήταν Λευκοί, το 15 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 35 % και 65 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πλακώδης ιστολογικός τύπος (18 %) και μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (82 %), σταδίου M1 (99 %) και με εγκεφαλικές μεταστάσεις (9 %).

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω τυφλής ανεξάρτητης κεντρικής αξιολόγησης (BICR) χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και το ORR (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Ο πίνακας 14 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για το σύνολο του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (ITT). Αναφέρονται τα αποτελέσματα της PFS και του ORR από μια ενδιάμεση ανάλυση για μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 11 μηνών. Αναφέρονται τα αποτελέσματα της OS από μια τελική ανάλυση για μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 25 μηνών.

**Πίνακας 14: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-024**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=154</b>	<b>Χημειοθεραπεία  n=151</b>
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	73 (47%)	116 (77%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,50 (0,37, 0,68)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	<0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,3 (6,7, ΜΔ)	6,0 (4,2, 6,2)
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	73 (47%)	96 (64%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,63 (0,47, 0,86)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,002	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	30,0 (18,3, ΜΔ)	14,2 (9,8, 19,0)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Πλήρης ανταπόκριση	4%	1%
Μερική ανταπόκριση	41%	27%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>‡</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες	88% <sup>§</sup>	59% <sup>¶</sup>

\* Σχετικός κίνδυνος ( πεμπρολιζουμάμη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

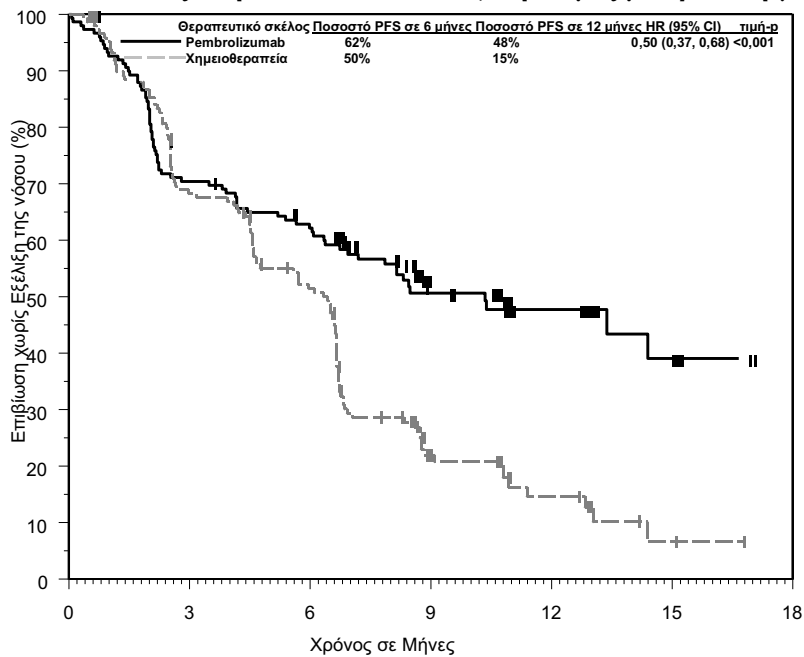
‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

§ Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 43 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

¶ Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 16 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

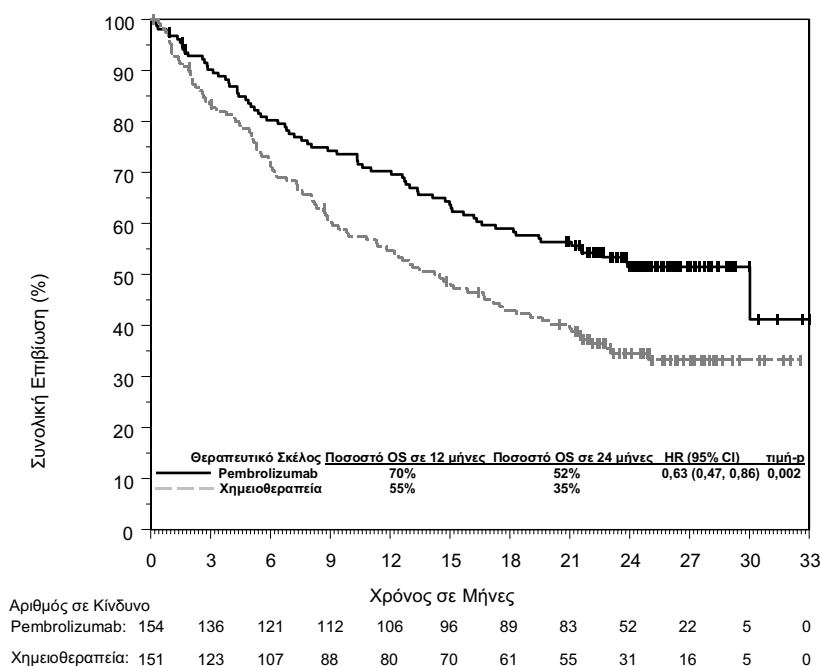
ΜΔ = μη διαθέσιμο

**Σχήμα 11: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-024 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες						
	0	3	6	9	12	15	18
Pembrolizumab: 154	154	104	89	44	22	3	1
Χημειοθεραπεία: 151	151	99	70	18	9	1	0

**Σχήμα 12: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-024 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Σε μια ανάλυση υποομάδας, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος επιβίωσης της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε μικρό αριθμό ασθενών που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

**KEYNOTE-042: Ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκαν επίσης στην KEYNOTE-042, μία πολυκεντρική, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού NSCLC, για τον οποίο δεν είχε ληφθεί προηγούμενη αγωγή. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν παρόμοιος με εκείνον της KEYNOTE-024, με την εξαίρεση ότι οι ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS $\geq$  1% με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη στη δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=637) ή χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή που περιείχε πλατίνα (n=637, συμπεριλαμβανομένων των πεμετρεξίδη+καρβοπλατίνη ή πακλιταξέλη+καρβοπλατίνη. Ασθενείς με NSCLC μη πλακώδους ιστολογικού τύπου θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξίδη.). Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες για τις πρώτες 45 εβδομάδες και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 1.274 ασθενών στην KEYNOTE-042, οι 599 (47 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με TPS $\geq$  50% με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Τα χαρακτηριστικά ένταξης αυτών των 599 ασθενών περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 63 έτη (το 45 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 69 % ήταν άνδρες, το 63 % ήταν Λευκοί και το 32 % ήταν Ασιατικής καταγωγής, το 17 % Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής και το 31 % και 69 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πλακώδης ιστολογικός τύπος (37 %) και μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (63 %), σταδίου IIIA (0,8 %), σταδίου IIIB (9 %), σταδίου IV (90 %) και με εγκεφαλικές μεταστάσεις για τις οποίες έλαβαν αγωγή (6 %).

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS και το ORR (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Η μελέτη επέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση

στην OS σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με TPS  $\geq 1\%$  και τυχαιοποιήθηκαν στη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία (HR 0,82, 95% CI 0,71, 0,93 στην τελική ανάλυση) και σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με TPS  $\geq 50\%$  και τυχαιοποιήθηκαν στη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία. Ο πίνακας 15 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό με TPS  $\geq 50\%$  στην τελική ανάλυση που διεξάχθηκε σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 15,4 μηνών. Η καμπύλη Kaplan Meier της OS για τον πληθυσμό με TPS  $\geq 50\%$  με βάση την τελική ανάλυση παρουσιάζεται στο Σχήμα 13.

**Πίνακας 15: Δεδομένα αποτελεσματικότητας (PD-L1 με TPS  $\geq 50\%$ ) στην KEYNOTE-042**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=299	Χημειοθεραπεία  n=300
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	180 (60%)	220 (73%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,70 (0,58, 0,86)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,0003	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	20,0 (15,9, 24,2)	12,2 (10,4, 14,6)
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	238 (80%)	250 (83%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,84 (0,70, 1,01)	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	6,5 (5,9, 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR % (95% CI)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Πλήρης ανταπόκριση	1%	0,3%
Μερική ανταπόκριση	38%	32%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>‡</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	22,0 (2,1+, 36,5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
% με διάρκεια $\geq 18$ μήνες	57%	34%

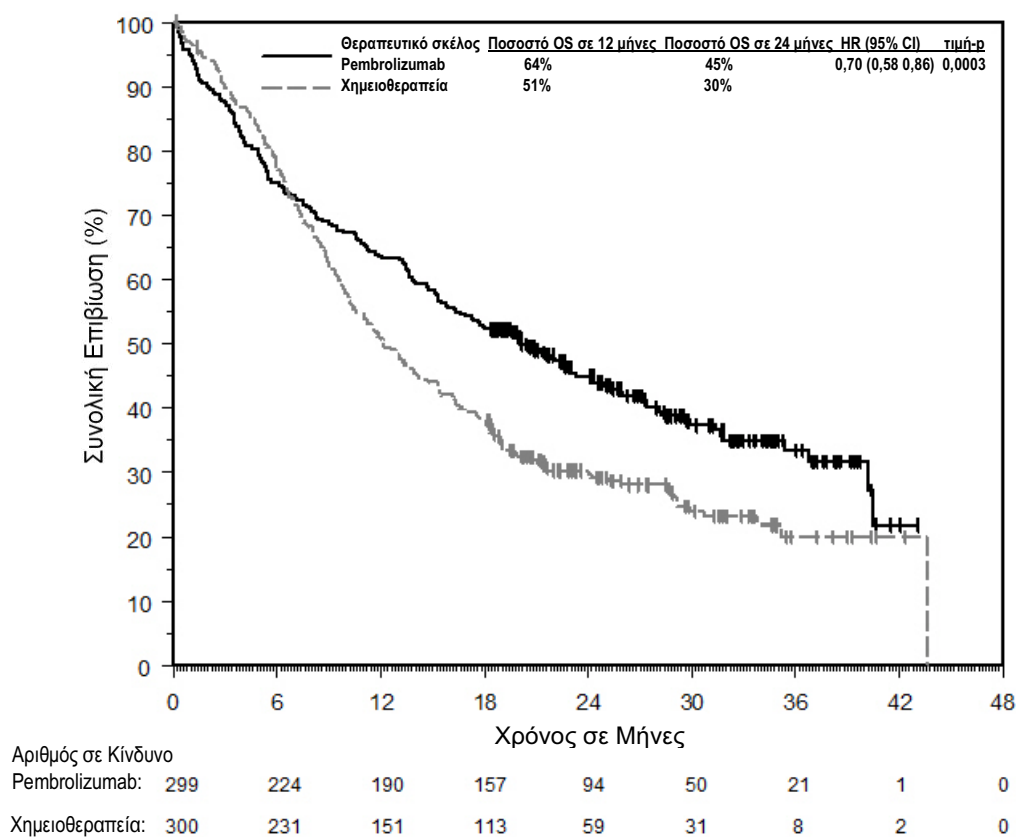
\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση



**Σχήμα 13: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-042 (ασθενείς με έκφραση του PD-L1 με TPS ≥ 50%, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Τα αποτελέσματα μιας post-hoc διερευνητικής ανάλυσης υποομάδας υπέδειξαν μια τάση μειωμένου οφέλους επιβίωσης της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια τόσο των πρώτων 4 μηνών όσο και καθόλη τη διάρκεια της αγωγής σε ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Ωστόσο, λόγω της διερευνητικής φύσης της υποομάδας ανάλυσης, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

**KEYNOTE-189: Ελεγχόμενη μελέτη συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με μη πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία**

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πεμετρεξίδη και πλατίνα, ερευνήθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα, διπλά τυφλή μελέτη, την KEYNOTE-189. Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν ο μεταστατικός, μη πλακώδης, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), η μη λήψη προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) και η μη ύπαρξη EGFR ή ALK γονιδιωματικών μεταλλάξεων όγκου. Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσοι είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) να λάβουν ένα από τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg με πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> και σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> ή καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min, επιλογής του ερευνητή, ενδοφλεβίως, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από πεμπρολιζουμάμπη 200 mg και πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=410)
- Εικονικό φάρμακο με πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> και σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> ή καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min, επιλογής του ερευνητή, ενδοφλεβίως, κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους,

ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο και πεμετρεξίδη 500 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=206)

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή, μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου μέσω BICR ή πέρα από την διακοπή της πεμετρεξίδης, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και προέκυπτε κλινικό όφελος, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή. Για ασθενείς που ολοκλήρωσαν 24 μήνες θεραπείας ή είχαν πλήρη ανταπόκριση, θα μπορούσε να γίνει επανέναρξη της αγωγής με πεμπρολιζουμάμπη σε εξέλιξη της νόσου και να χορηγηθεί για έως και 1 επιπρόσθετο έτος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν την Εβδομάδα 6 και την Εβδομάδα 12 και κατόπιν κάθε 9 εβδομάδες. Στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία και οι οποίοι εμφάνισαν ανεξάρτητα επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου, προσφέρθηκε η πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία.

Μεταξύ των 616 ασθενών στην KEYNOTE-189, τα χαρακτηριστικά πριν την έναρξη της αγωγής ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη (το 49 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 59 % ήταν άνδρες, το 94 % ήταν Λευκοί και το 3 % Ασιατικής καταγωγής. Το 43 % και 56 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 αντιστοίχως. Το 31 % με PD-L1 αρνητικό (TPS < 1%) και το 18 % με εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τις οποίες είχαν λάβει ή όχι προηγούμενη θεραπεία κατά την ένταξη.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Ο πίνακας 16 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας και στα Σχήματα 14 και 15 παρουσιάζονται οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS με βάση την τελική ανάλυση με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 18,8 μήνες.

**Πίνακας 16: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-189**

<b>Καταληκτικό Σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη + Χημειοθεραπεία με Πεμετρεξίδη + Πλατίνα n=410</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + Χημειοθεραπεία με Πεμετρεξίδη + Πλατίνα n=206</b>
<b>OS*</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	258 (63%)	163 (79%)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,56 (0,46, 0,69)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7, 13,6)
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	337 (82%)	197 (96%)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,49 (0,41, 0,59)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,00001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	9,0 (8,1, 10,4)	4,9 (4,7, 5,5)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Πλήρης ανταπόκριση	1,2%	0,5%
Μερική ανταπόκριση	47%	19%
Τιμή-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	12,5 (1,1+, 34,9+)	7,1 (2,4, 27,8+)
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες <sup>#</sup>	53%	27%

\* Συνολικά 113 ασθενείς (57 %), οι οποίοι διέκοψαν την αγωγή της μελέτης στο θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου με χημειοθεραπεία, μετέβησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossed over), για να λάβουν μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή έλαβαν έναν αναστολέα σημείων ελέγχου ως επακόλουθη θεραπεία

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

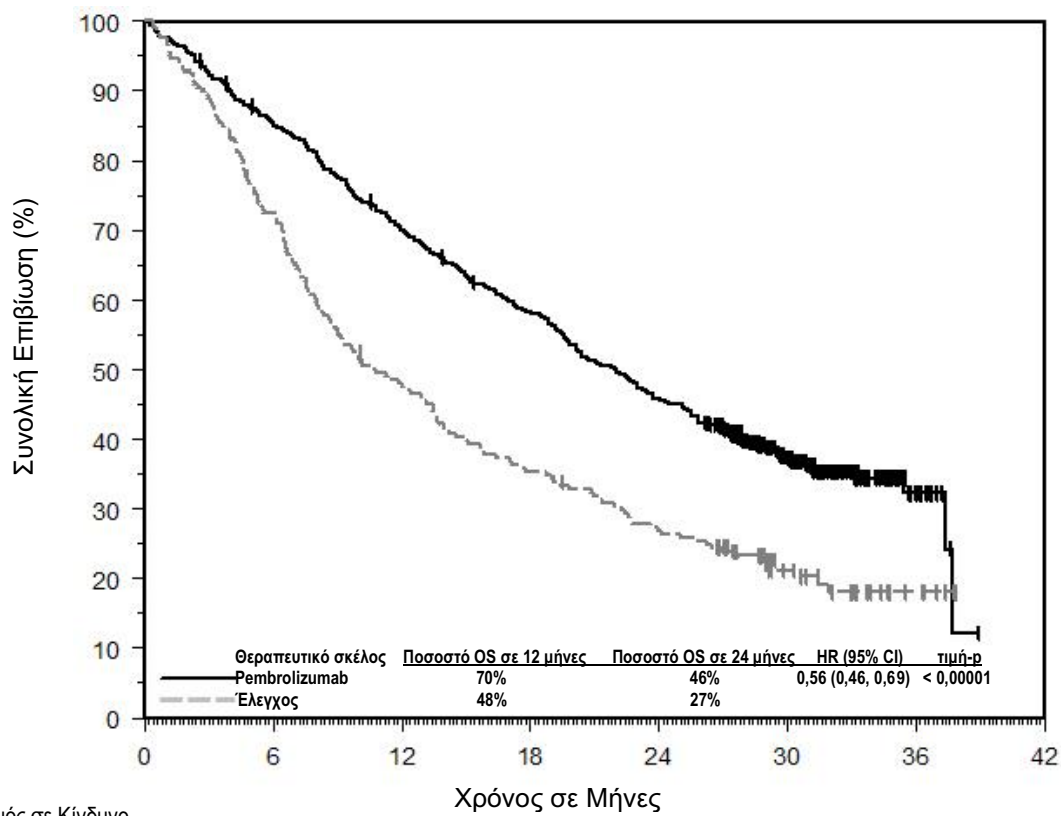
‡ Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

§ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

¶ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen διαστρωματοποιημένη με βάση την κατάσταση του PD-L1, τη χημειοθεραπεία με πλατίνα και την καπνιστική συνήθεια

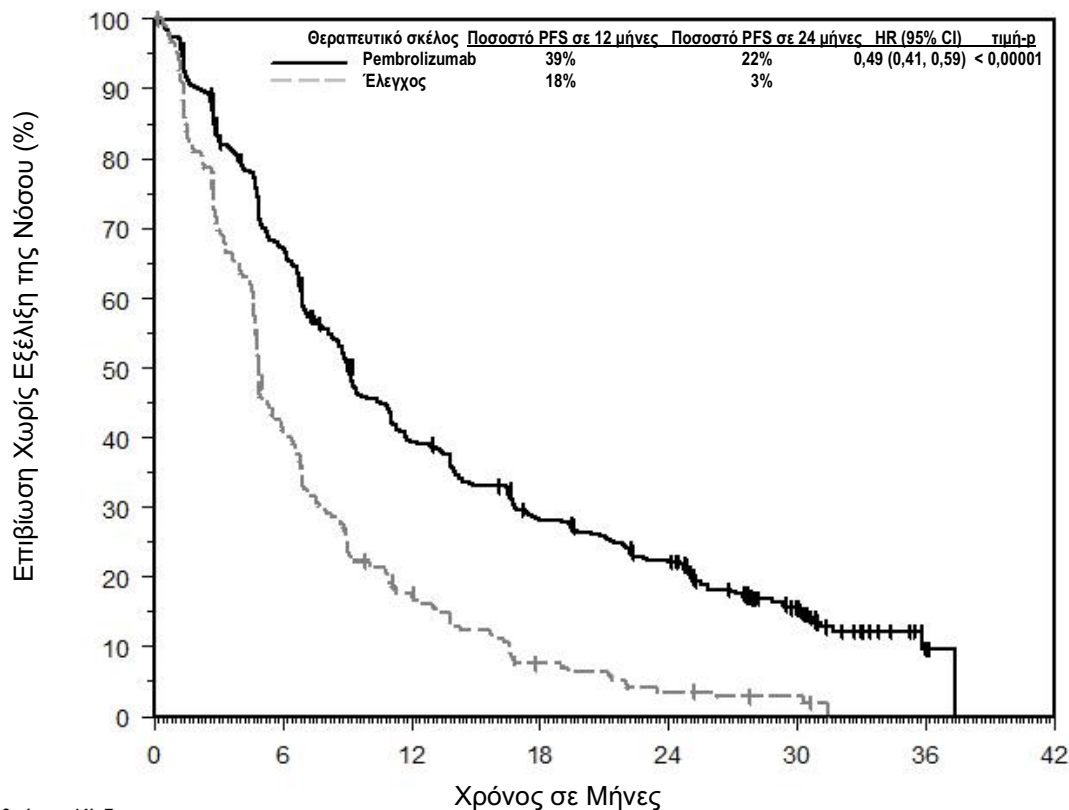
# Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-189 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Έλεγχος:	206	149	98	72	55	25	5	0

**Σχήμα 15: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-189 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Έλεγχος:	206	83	33	13	6	3	0	0

Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-189 σε ασθενείς που είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS < 1 % [συνδυασμός με πεμπρολιζουμάμπη: n=127 (31 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=63 (31 %)], με TPS 1-49 % [συνδυασμός με πεμπρολιζουμάμπη: n=128 (31 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=58 (28 %)] ή με  $\geq 50$  % [συνδυασμός με πεμπρολιζουμάμπη: n=132 (32 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=70 (34 %)] (βλ. Πίνακα 17).

**Πίνακας 17: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-189\***

Καταληκτικό Σημείο	Συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη		Χημειοθεραπεία		Συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη		Χημειοθεραπεία	
	TPS < 1%		TPS 1 έως 49%		TPS $\geq 50$ %			
Σχετικός κίνδυνος OS <sup>†</sup> (95% CI)	0,51 (0,36, 0,71)		0,66 (0,46, 0,96)		0,59 (0,40, 0,86)			
Σχετικός κίνδυνος PFS <sup>†</sup> (95% CI)	0,67 (0,49, 0,93)		0,53 (0,38, 0,74)		0,35 (0,25, 0,49)			
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%		

\* Με βάση την τελική ανάλυση

<sup>†</sup> Σχετικός κίνδυνος (συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Στην τελική ανάλυση, συνολικά 57 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ηλικίας  $\geq 75$  ετών εντάχθηκαν στη μελέτη KEYNOTE-189 (35 στη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 22 στην ομάδα ελέγχου). Εντός αυτής της υποομάδας της μελέτης, καταδείχθηκε για την OS, HR=1,54 [95 % CI 0,76, 3,14] και για την PFS, HR=1,12 [95 % CI 0,56, 2,22] για την συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη έναντι της χημειοθεραπείας. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα είναι περιορισμένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

KEYNOTE-407: Ελεγχόμενη μελέτη συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και είτε πακλιταξέλη είτε πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων, ερευνήθηκε στη Μελέτη KEYNOTE-407, μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Τα κύρια κριτήρια ένταξης σε αυτή τη μελέτη, ήταν ο μεταστατικός, πλακώδης, μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC), ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και η μη λήψη προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για τη μεταστατική νόσο. Ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσοι είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Η διαστρωμάτωση της τυχαίοποίησης έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (TPS < 1 % [αρνητική] έναντι TPS  $\geq 1\%$ ), με βάση την επιλογή του ερευνητή όσον αφορά την πακλιταξέλη ή την πακλιταξέλη που είναι συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων και με βάση την γεωγραφική περιοχή (Ανατολική Ασία έναντι εκτός της Ανατολικής Ασίας). Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg και καρβοπλατίνη AUC 6 mg/ml/min την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους και πακλιταξέλη 200 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους ή πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m<sup>2</sup>, τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Το πεμπρολιζουμάμπη χορηγούνταν πριν από τη χημειοθεραπεία την Ημέρα 1.
- Εικονικό φάρμακο και καρβοπλατίνη AUC 6 mg/ml/min την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους και πακλιταξέλη 200 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους ή πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m<sup>2</sup>, τις Ημέρες 1, 8 και 15 του κάθε κύκλου διάρκειας 21-ημερών για 4 κύκλους, ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε μέσω BICR, μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και προέκυπτε κλινικό όφελος, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή.

Στους ασθενείς που ήταν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, προσφέρθηκε πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία κατά τη χρονική στιγμή της εξέλιξης της νόσου.

Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 6 εβδομάδες έως την Εβδομάδα 18, κάθε 9 εβδομάδες έως την Εβδομάδα 45 και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 559 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 65 έτη (εύρος: 29 έως 88), το 55 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 81 % ήταν άνδρες, το 77 % ήταν Λευκοί. Το 29 % και 71 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντιστοίχως και το 8 % με εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τις οποίες είχε λάβει θεραπεία κατά την ένταξη. Ποσοστό τριάντα πέντε τοις εκατό είχε έκφραση PD-L1 στον όγκο TPS < 1 % [αρνητική]. Το 19 % ήταν από την Ανατολική Ασία και το 60 % έλαβε πακλιταξέλη.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Ο πίνακας 18 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας και στα Σχήματα 16 και 17 παρουσιάζονται οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS με βάση την τελική ανάλυση με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 14,3 μήνες.

**Πίνακας 18: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-407**

<b>Καταληκτικό Σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη Καρβοπλατίνη Πακλιταξέλη/ Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων n=278</b>	<b>Εικονικό φάρμακο Καρβοπλατίνη Πακλιταξέλη/ Πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων n=281</b>
<b>OS*</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	168 (60 %)	197 (70 %)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	17,1 (14,4, 19,9)	11,6 (10,1, 13,7)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,71 (0,58, 0,88)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,0006	
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	217 (78 %)	252 (90 %)
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	8,0 (6,3, 8,4)	5,1 (4,3, 6,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,57 (0,47, 0,69)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR % (95% CI)	63% (57, 68)	38% (33, 44)
Πλήρης ανταπόκριση	2,2 %	3,2 %
Μερική ανταπόκριση	60 %	35 %
Τιμή-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεση σε μήνες (εύρος)	8,8 (1,3+, 28,4+)	4,9 (1,3+, 28,3+)
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες <sup>¶</sup>	38%	25%

\* Συνολικά 138 ασθενείς (51 %), οι οποίοι διέκοψαν την αγωγή της μελέτης στο θεραπευτικό σκέλος του εικονικού φαρμάκου με χημειοθεραπεία μετέβησαν στο άλλο θεραπευτικό σκέλος (crossed over), για να λάβουν μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη ή έλαβαν έναν αναστολέα σημείων ελέγχου ως επακόλουθη θεραπεία

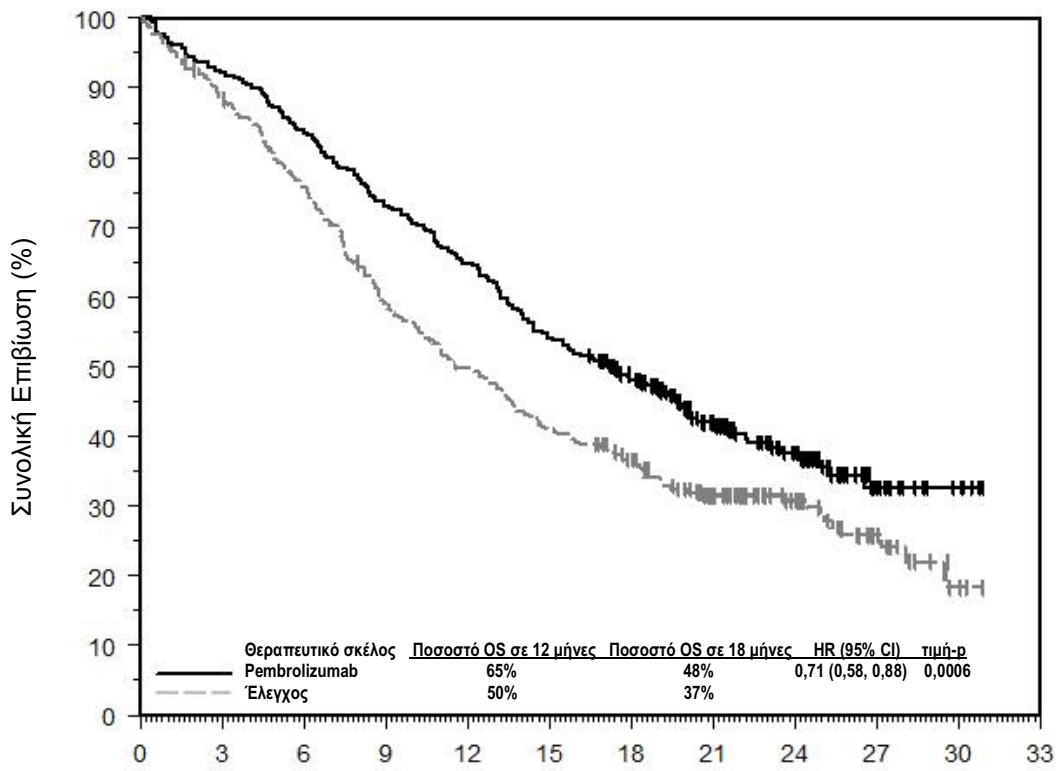
<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

<sup>§</sup> Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

<sup>¶</sup> Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

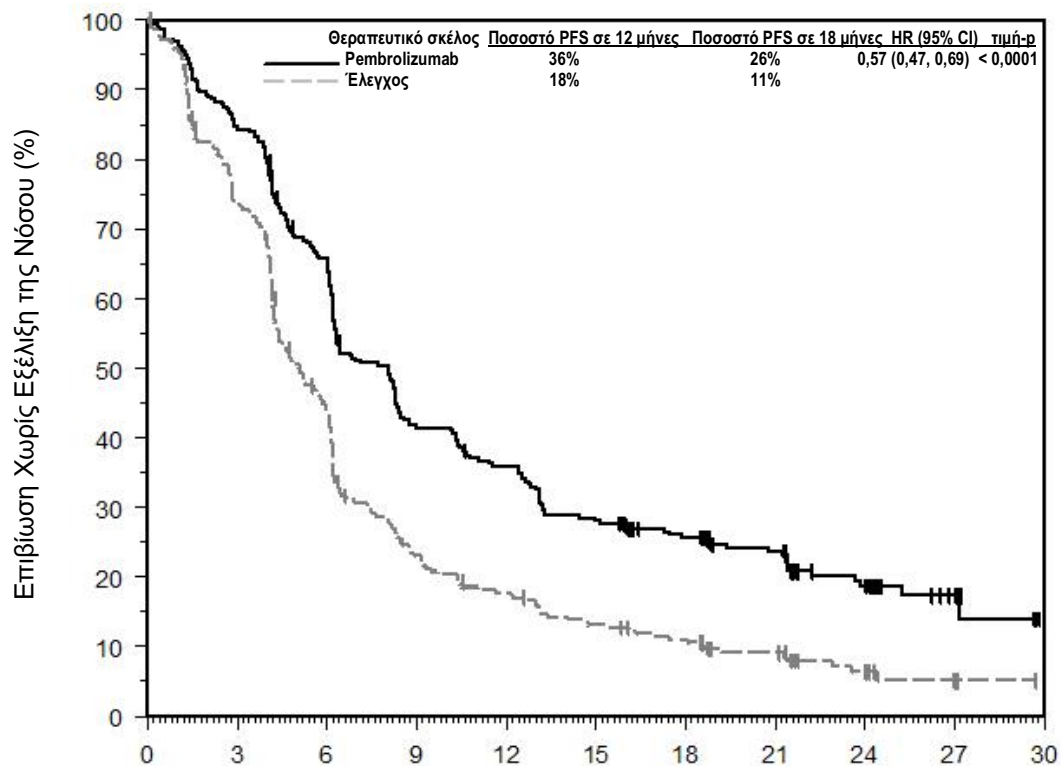
Σχήμα 16: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη Συνολική Επιβίωση στην KEYNOTE-407



	Χρόνος σε Μήνες											
Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab:	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Έλεγχος:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0



**Σχήμα 17: Καμπύλη Kaplan-Meier για την Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου στην KEYNOTE-407**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες										
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Έλεγχος:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

Διεξάχθηκε μια ανάλυση στην KEYNOTE-407 σε ασθενείς που είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS < 1 % [με πεμπρολιζουμάμη συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=95 (34 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=99 (35 %)], με TPS 1 % έως 49 % [με πεμπρολιζουμάμη συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=103 (37 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=104 (37 %)] ή με TPS ≥ 50 % [με πεμπρολιζουμάμη συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=73 (26 %) έναντι του εικονικού φαρμάκου συν το θεραπευτικό σκέλος της χημειοθεραπείας: n=73 (26 %)] (βλ. Πίνακα 19).

**Πίνακας 19: Δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-407\***

Καταληκτικό Σημείο	Συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμη	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμη	Χημειοθεραπεία	Συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμη	Χημειοθεραπεία
	TPS < 1 %		TPS 1 έως 49 %		TPS ≥ 50 %	
Σχετικός κίνδυνος OS <sup>†</sup> (95% CI)	0,79 (0,56, 1,11)		0,59 (0,42, 0,84)		0,79 (0,52, 1,21)	
Σχετικός κίνδυνος PFS <sup>†</sup> (95% CI)	0,67 (0,49, 0,91)		0,52 (0,38, 0,71)		0,43 (0,29, 0,63)	
ORR %	67 %	41 %	55 %	42 %	64 %	30 %

\* Με βάση την τελική ανάλυση

† Σχετικός κίνδυνος (συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Στην τελική ανάλυση, συνολικά 65 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), ηλικίας  $\geq 75$  ετών, εντάχθηκαν στη μελέτη KEYNOTE-407 (34 στην συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 31 στην ομάδα ελέγχου). Εντός αυτής της υποομάδας της μελέτης, καταγράφηκε για την OS, HR=0,81 [95 % CI 0,43, 1,55], για την PFS, HR=0,61 [95 % CI 0,34, 1,09] και ORR 62 % για τη συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη έναντι 45 % για τη χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με πλατίνα είναι περιορισμένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

KEYNOTE-010: Ελεγχόμενη μελέτη των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που έλαβαν προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-010, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε ασθενείς που προηγουμένως έλαβαν αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Οι ασθενείς είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS  $\geq 1$  % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Ασθενείς με EGFR μετάλλαξη ενεργοποίησης ή με ALK μετατόπιση, εμφάνισαν επίσης εξέλιξη της νόσου υπό την εγκεκριμένη αγωγή για αυτές τις μεταλλάξεις πριν λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1:1) να λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη σε μια δόση των 2 (n=344) ή των 10 mg/kg ΒΣ (n=346) κάθε 3 εβδομάδες ή ντοσεταξέλη σε μια δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες (n=343) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή εκείνους που είχαν λάβει περισσότερο από 30 Gy ακτινοβολίας στο θώρακα κατά τις προηγούμενες 26 εβδομάδες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά ένταξης αυτού του πληθυσμού περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 63 έτη (το 42 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 61 % ήταν άνδρες, το 72 % ήταν Λευκοί και το 21 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 34 % και 66 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πλακώδης ιστολογικός τύπος (21 %) και μη πλακώδης ιστολογικός τύπος (70 %), σταδίου IIIA (2 %), σταδίου IIIB (7 %), σταδίου IV (91 %), με σταθεροποιημένες εγκεφαλικές μεταστάσεις (15 %) και η επίπτωση των μεταλλάξεων ήταν για το EGFR (8 %) ή το ALK (1 %). Η προηγούμενη αγωγή περιλάμβανε σχήμα πλατινούχου συνδυασμού (100 %), οι ασθενείς έλαβαν μία (69 %) ή δύο ή περισσότερες (29 %) γραμμές θεραπείας.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS όπως εκτιμήθηκαν μέσω BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο πίνακας 20 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για το σύνολο του πληθυσμού (βαθμολογία αναλογίας όγκου [TPS]  $\geq 1$  %) και για τους ασθενείς με TPS  $\geq 50\%$  και το Σχήμα 18 δείχνει την καμπύλη Kaplan-Meier για την OS (TPS  $\geq 1\%$ ), με βάση μια τελική ανάλυση με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 42,6 μήνες.

**Πίνακας 20: Ανταπόκριση στην πεμπρολιζουμάμπη 2 ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία στην KEYNOTE-010**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες	Ντοσεταξέλη 75 mg/m <sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες
<b>TPS ≥ 1%</b>			
Αριθμός ασθενών	344	346	343
<b>OS</b>			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	284 (83 %)	264 (76 %)	295 (86 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,77 (0,66, 0,91)	0,61 (0,52, 0,73)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,00128	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,4 (9,5, 11,9)	13,2 (11,2, 16,7)	8,4 (7,6, 9,5)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	305 (89 %)	292 (84 %)	314 (92 %)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,88 (0,75, 1,04)	0,75 (0,63, 0,89)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,065	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,9 (3,1, 4,1)	4,0 (2,7, 4,5)	4,1 (3,8, 4,5)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95% CI)	20% (16, 25)	21% (17, 26)	9% (6, 13)
Πλήρης ανταπόκριση	2 %	3 %	0 %
Μερική ανταπόκριση	18 %	18 %	9 %
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>‡, §</sup></b>			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,8, 46,2+)	37,8 (2,0+, 49,3+)	7,1 (1,4+, 16,8)
% σε εξέλιξη <sup>¶</sup>	42%	43%	6%
<b>TPS ≥ 50%</b>			
Αριθμός ασθενών	139	151	152
<b>OS</b>			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,56 (0,43, 0,74)	0,50 (0,38, 0,65)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	15,8 (10,8, 22,5)	18,7 (12,1, 25,3)	8,2 (6,4, 9,8)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>			
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,59 (0,45, 0,77)	0,53 (0,41, 0,70)	---
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,001	< 0,001	---
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	5,3 (4,1, 7,9)	5,2 (4,1, 8,1)	4,2 (3,8, 4,7)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>‡</sup></b>			
ORR % (95% CI)	32% (24, 40)	32% (25, 41)	9% (5, 14)
Πλήρης ανταπόκριση	4 %	4 %	0 %
Μερική ανταπόκριση	27 %	28 %	9 %
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>‡, §</sup></b>			
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,8, 44,0+)	37,5 (2,0+, 49,3+)	8,1 (2,6, 16,8)
% σε εξέλιξη <sup>¶</sup>	55%	47%	8%

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες	Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες	Ντοσεταξέλη 75 mg/m <sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες
--------------------	--	---	---

\* Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με την ντοσεταξέλη) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

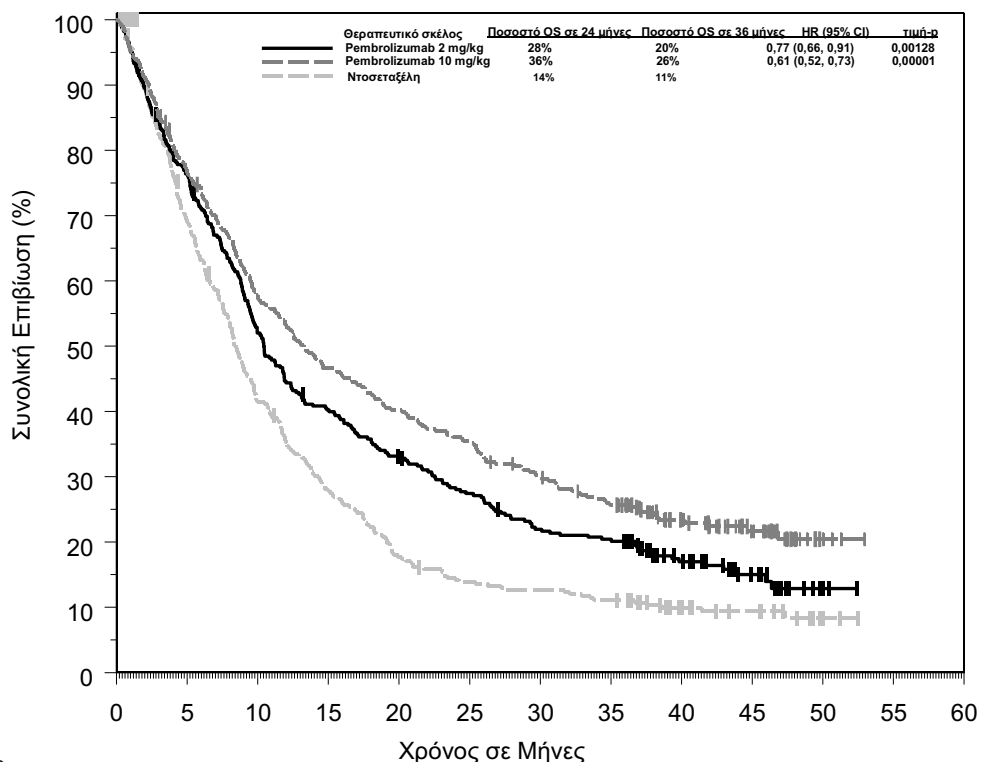
† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

‡ Εκτιμήθηκε μέσω BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

§ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

¶ Η ανταπόκριση σε εξέλιξη περιλαμβάνει όλους όσους ανταποκρίθηκαν, οι οποίοι τη στιγμή της ανάλυσης ήταν εν ζωή, χωρίς εξέλιξη της νόσου, δεν ξεκίνησαν νέες αντικαρκινικές θεραπείες και δεν προσδιορίστηκε ότι χάθηκαν κατά την περίοδο παρακολούθησης

**Σχήμα 18: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-010 (ασθενείς με έκφραση του PD-L1 με TPS ≥ 1 %, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο

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

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια για τα θεραπευτικά σκέλη της πεμπρολιζουμάμπης 2 mg/kg ΒΣ και 10 mg/kg ΒΣ. Τα δεδομένα της αποτελεσματικότητας για την OS ήταν σταθερά ανεξάρτητα από την ηλικία του δείγματος του όγκου (νεοληφθέν δείγμα έναντι αρχειακού δείγματος) με βάση μια σύγκριση ομάδων.

Σε αναλύσεις υποομάδων, παρατηρήθηκε μειωμένο όφελος επιβίωσης της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με την ντοσεταξέλη σε ασθενείς που δεν ήταν ποτέ καπνιστές ή σε ασθενείς με όγκους που έφεραν EGFR μεταλλάξεις ενεργοποίησης και οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και έναν αναστολέα της κινάσης της τυροσίνης. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με όγκους που δεν εκφράζουν το PD-L1 δεν έχουν τεκμηριωθεί.

### Κλασικό λέμφωμα Hodgkin

#### KEYNOTE-204: Ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε στην KEYNOTE-204, μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη, που διεξάχθηκε σε 304 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό cHL. Ασθενείς με ενεργή, μη λοιμώδη πνευμονίτιδα, με αλλογενές HSCT τα τελευταία 5 έτη (ή > 5 έτη, αλλά με συμπτώματα GVHD), με ενεργό αυτοάνοση νόσο, με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή με ενεργή λοίμωξη που απαιτούσε συστηματική θεραπεία, δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στη μελέτη.

Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση προηγούμενη ASCT (ναι έναντι όχι) και την κατάσταση της νόσου μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής (πρωτοπαθώς ανθεκτική έναντι υποτροπής σε λιγότερο από 12 μήνες μετά την ολοκλήρωση της, έναντι υποτροπής σε 12 μήνες ή περισσότερο μετά την ολοκλήρωση της). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες
- Μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV) 1,8 mg/kg ΒΣ ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες.

Οι ασθενείς έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου ή μέχρι ένα μέγιστο 35 κύκλων. Τα υπάρχοντα διαθέσιμα δεδομένα για την διάρκεια της ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της πεμπρολιζουμάμπης κατά τον κύκλο 35, είναι περιορισμένα. Η ανταπόκριση αξιολογούνταν κάθε 12 εβδομάδες, με την πρώτη προγραμματισμένη αξιολόγηση την Εβδομάδα 12 μετά την έναρξη.

Μεταξύ των 304 ασθενών στην KEYNOTE-204, υπάρχει ένας υποπληθυσμός που αποτελείται από 112 ασθενείς, οι οποίοι απέρριψαν μόσχευμα πριν από την έναρξη καθώς και από 137 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε 2 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες και δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT κατά τη χρονική στιγμή της έναρξης. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για αυτούς τους 249 ασθενείς ήταν: διάμεση ηλικία 34 έτη (το 11 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης), το 56 % ήταν άνδρες, το 80 % ήταν Λευκοί και το 7 % Ασιατικής καταγωγής και το 58 % και 41 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Περίπου το 30 % ήταν ανθεκτικοί σε θεραπεία πρώτης γραμμής με χημειοθεραπεία και το ~ 45% είχε λάβει προηγουμένως ASCT. Ο πιο αντιπροσωπευτικός ιστολογικός υποτύπος του cHL ήταν οζώδης ινοσκληρυντικού τύπου (~ 81%) και ογκώδης νόσος, Β-συμπτώματα και συμμετοχή του μυελού των οστών εμφανίζονταν σε ποσοστό περίπου 21 %, 28 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS και το δευτερεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR, και τα δύο εκτιμήθηκαν μέσω BICR σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια του 2007 της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (International Working Group (IWG)). Το επιπρόσθετο πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας, η OS, δεν εκτιμήθηκε επίσημα κατά τη χρονική στιγμή της ανάλυσης. Στον ITT πληθυσμό, η διάμεση περίοδος παρακολούθησης για τους 151 ασθενείς που έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη ήταν 24,9 μήνες (εύρος: 1,8 έως 42,0 μήνες). Η αρχική ανάλυση είχε ως αποτέλεσμα ένα HR για την PFS της τάξεως του 0,65 (95% CI: 0,48, 0,88) με μονομερή τιμή-p 0,0027. Το ORR ήταν 66 % για την πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με το 54 % για την καθιερωμένη θεραπεία με μια τιμή-p 0,0225. Ο πίνακας 21 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας στον υποπληθυσμό. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για αυτόν τον υποπληθυσμό ήταν σε συμφωνία με τον ITT πληθυσμό. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την PFS για αυτόν τον υποπληθυσμό παρουσιάζεται στο Σχήμα 19.

**Πίνακας 21: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με cHL που απέρριψαν μόσχευμα πριν από την ένταξη ή δεν ανταποκρίθηκαν σε 2 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες και δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT στην KEYNOTE-204**

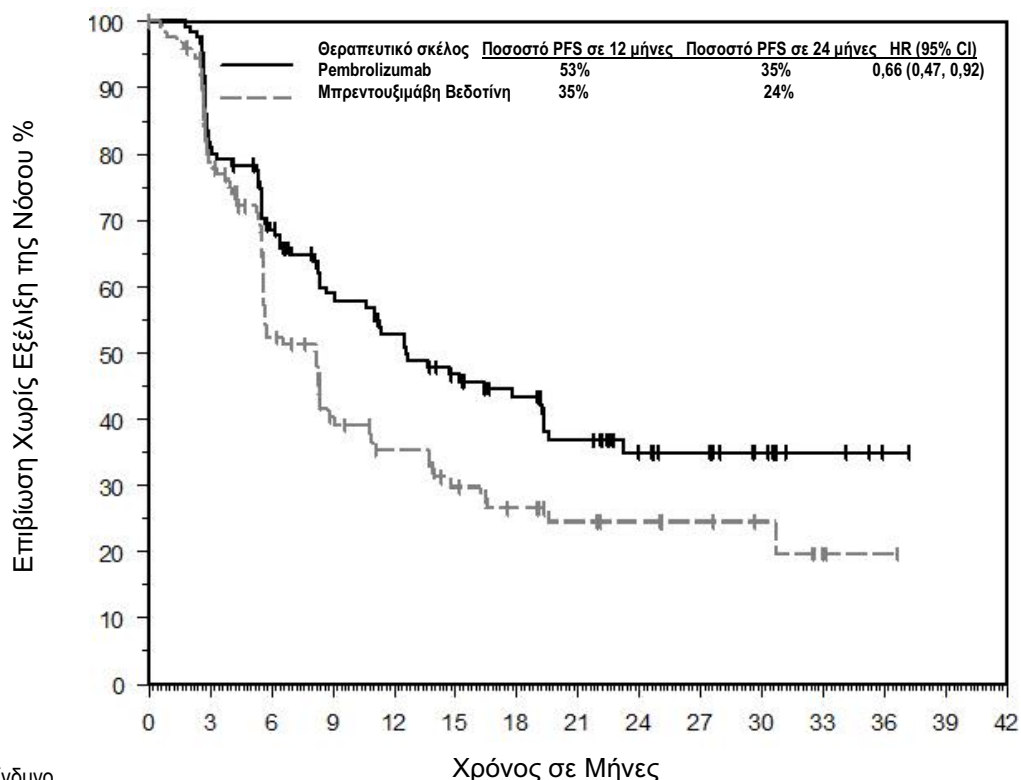
Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=124	Μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη 1,8 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες n=125
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	68 (55%)	75 (60%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,66 (0,47, 0,92)	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	12,6 (8,7, 19,4)	8,2 (5,6, 8,8)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR‡ % (95% CI)	65% (56,3, 73,6)	54% (45,3, 63,3)
Πλήρης ανταπόκριση	27%	22%
Μερική ανταπόκριση	39%	33%
Σταθερή νόσος	12%	23%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	20,5 (0,0+, 33,2+)	11,2 (0,0+, 33,9+)
Αριθμός (% <sup>¶</sup> ) ασθενών με διάρκεια ≥ 6 μήνες	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Αριθμός (% <sup>¶</sup> ) ασθενών με διάρκεια ≥ 12 μήνες	37 (61,7%)	17 (49,0%)

\* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

‡ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη συνολική ανταπόκριση ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

¶ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 19: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος σε ασθενείς με cHL που απέρριψαν μόσχευμα πριν από την ένταξη ή δεν ανταποκρίθηκαν σε 2 ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες και δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT στην KEYNOTE-204**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Μπρεντουξιμάβη Βεδοτίνη:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013: Ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον κλασικό λέμφωμα Hodgkin (cHL)

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε στην KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013, δύο πολυκεντρικές, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτες για τη θεραπεία του κλασικού λεμφώματος Hodgkin cHL σε 241 ασθενείς. Στις μελέτες αυτές εντάχθηκαν ασθενείς που απέτυχαν με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) και με θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (BV), που δεν ήταν κατάλληλοι για ASCT επειδή δεν κατάφεραν να επιτύχουν πλήρη ή μερική ύφεση με χημειοθεραπεία διάσωσης και δεν ανταποκρίθηκαν σε BV ή απέτυχαν με ASCT και δεν έλαβαν BV. Πέντε άτομα της μελέτης δεν ήταν κατάλληλα για ASCT για λόγους εκτός της μη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία διάσωσης. Και στις δύο μελέτες συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1. Ασθενείς με ενεργή, μη λοιμώδη πνευμονίτιδα, με αλλογενές μόσχευμα τα τελευταία 5 έτη (ή > 5 έτη αλλά με νόσο αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD)), με ενεργό αυτοάνοση νόσο ή μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι για καμία από τις δύο μελέτες. Οι ασθενείς έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=210, KEYNOTE-087) ή 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 εβδομάδες (n=31, KEYNOTE-013) μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου.

Μεταξύ των ασθενών της KEYNOTE-087, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν διάμεση ηλικία 35 έτη (το 9 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 54 % ήταν άνδρες, το 88 % ήταν Λευκοί και το 49 % και 51 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση του cHL ήταν 4 (εύρος: 1 έως 12). Ποσοστό ογδόντα ένα τοις εκατό είχε υποτροπιάσει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του 34 % που είχε υποτροπιάσει σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ποσοστό εξήντα ένα τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει ASCT, το 38 % δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση, το 17 % δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη και το 37 % των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι υποτύποι της νόσου ήταν 81 % οζώδης ινοσκληρυντικού τύπου, 11 % μικτής κυτταροβρίθειας, 4 % λεμφοεπικρατής και 2 % λεμφοπενική.

Μεταξύ των ασθενών της KEYNOTE-013, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν διάμεση ηλικία 32 έτη (το 7 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 58 % ήταν άνδρες, το 94 % ήταν Λευκοί και το 45 % και 55 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών θεραπείας που χορηγήθηκαν για την αντιμετώπιση του cHL ήταν 5 (εύρος: 2 έως 15). Ποσοστό ογδόντα τέσσερα τοις εκατό είχε υποτροπιάσει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του 35 % που είχε υποτροπιάσει σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Ποσοστό εβδομήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει ASCT, το 26 % δεν ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση, και το 45 % των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ακτινοβολίας. Οι υποτύποι της νόσου ήταν 97 % οζώδης ινοσκληρυντικού τύπου και 3 % μικτής κυτταροβρίθειας.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας (ORR και CRR) εκτιμήθηκαν μέσω BICR σύμφωνα με τα κριτήρια του IWG του 2007. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS. Η ανταπόκριση αξιολογούνταν στην KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013 κάθε 12 και 8 εβδομάδες αντίστοιχα, με την πρώτη προγραμματισμένη αξιολόγηση μετά την ένταξη την Εβδομάδα 12. Τα κύρια δεδομένα της αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 22.



**Πίνακας 22: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-087 και KEYNOTE-013**

	<b>KEYNOTE-087*</b>	<b>KEYNOTE-013†</b>
<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=210</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 εβδομάδες n=31</b>
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης‡</b>		
ORR % (95% CI)	71% (64,8, 77,4)	58% (39,1, 75,5)
Πλήρης ύφεση	28%	19%
Μερική ύφεση	44%	39%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης‡</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	16,6 (0,0+, 62,1+) <sup>§</sup>	Δεν επιτεύχθηκε (0,0+, 45,6+) <sup>¶</sup>
% με διάρκεια ≥ 12-μήνες	59% <sup>#</sup>	70% <sup>ρ</sup>
% με διάρκεια ≥ 24-μήνες	45% <sup>β</sup>	---
% με διάρκεια ≥ 60-μήνες	25% <sup>α</sup>	---
<b>Χρόνος έως την ανταπόκριση</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	2,8 (2,1, 16,5) <sup>§</sup>	2,8 (2,4, 8,6) <sup>¶</sup>
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	59 (28%)	6 (19%)
Ποσοστό OS 12-μηνών	96%	87%
Ποσοστό OS 24-μηνών	91%	87%
Ποσοστό OS 60-μηνών	71%	---

\* Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 62,9 μηνών

† Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 52,8 μηνών

‡ Εκτιμήθηκε μέσω BICR σύμφωνα με τα κριτήρια του IWG του 2007 μέσω τομογραφίας PET

§ Με βάση ασθενείς (n=150) με μία ανταπόκριση μέσω ανεξάρτητης αξιολόγησης

¶ Με βάση ασθενείς (n=18) με μία ανταπόκριση μέσω ανεξάρτητης αξιολόγησης

# Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 62 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 12 μηνών ή περισσότερο

ρ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 7 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 12 μηνών ή περισσότερο

β Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 37 ασθενείς με αποκρίσεις των 24 μηνών ή περισσότερο

α Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 4 ασθενείς με αποκρίσεις των 60 μηνών ή περισσότερο

#### Αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς

Συνολικά, 46 ασθενείς με cHL ηλικίας ≥ 65 ετών, έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη στις μελέτες KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 και KEYNOTE-204. Τα δεδομένα από αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθεί οποιοδήποτε συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτό τον πληθυσμό.

### Καρκίνωμα του ουροθηλίου

#### KEYNOTE-045: Ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης αξιολογήθηκαν στην KEYNOTE-045, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη (1:1), ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή με χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν λάβει σχήμα πρώτης γραμμής που περιέχει πλατίνα για την τοπικά προχωρημένη/μεταστατική νόσο ή ως νεοεπικουρική/επικουρική αγωγή, με υποτροπή/εξέλιξη  $\leq 12$  μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=270) είτε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας επιλογής του ερευνητή, χορηγούμενα όλα ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (n=272): πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> (n=84), ντοσεταξέλη 75 mg/m<sup>2</sup> (n=84) ή βινφλουνίνη 320 mg/m<sup>2</sup> (n=87). Οι ασθενείς έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο, κάποια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή και ασθενείς με περισσότερες από 2 προηγούμενες γραμμές συστηματικής χημειοθεραπείας για το μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου. Ασθενείς με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 2 έπρεπε να έχουν αιμοσφαιρίνη  $\geq 10$  g/dl, δεν έπρεπε να έχουν ηπατικές μεταστάσεις και έπρεπε να έχουν λάβει την τελευταία δόση του πιο πρόσφατου προηγούμενου σχήματος χημειοθεραπείας  $\geq 3$  μήνες πριν από την ένταξή τους. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 542 τυχαιοποιημένων ασθενών στην KEYNOTE-045, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 66 έτη (εύρος: 26 έως 88), το 58 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, το 74 % ήταν άνδρες, το 72 % ήταν Λευκοί και το 23 % Ασιατικής καταγωγής. Το 56 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 1 και το 1 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 2 και το 96 % με M1 νόσο και το 4 % με M0 νόσο. Ποσοστό ογδόντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχε σπλαχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου 34 % με ηπατικές μεταστάσεις. Ποσοστό ογδόντα έξι τοις εκατό είχε πρωτοπαθή όγκο στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και το 14 % είχε πρωτοπαθή όγκο στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα. Ποσοστό δεκαπέντε τοις εκατό των ασθενών είχε εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα. Ποσοστό είκοσι ένα τοις εκατό είχε λάβει 2 προηγούμενα συστηματικά σχήματα για τη μεταστατική νόσο. Ποσοστό εβδομήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη, το 23 % είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με καρβοπλατίνη και το 1 % έλαβε θεραπεία με άλλα πλατινούχα σχήματα.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR (όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST v 1.1) και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Ο πίνακας 23 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία στην τελική ανάλυση. Η καμπύλη Kaplan-Meier με βάση την τελική ανάλυση για την OS παρουσιάζεται στο Σχήμα 20. Η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην OS και στο ORR σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πεμπρολιζουμάμπης και της χημειοθεραπείας όσον αφορά την PFS.

**Πίνακας 23: Ανταπόκριση σε πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που έλαβαν προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία στην KEYNOTE-045**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=270	Χημειοθεραπεία  n=272
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	200 (74%)	219 (81%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,70 (0,57, 0,85)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	233 (86%)	237 (87%)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,96 (0,79, 1,16)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,313	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>‡</sup></b>		
ORR % (95% CI)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
Τιμή-p <sup>§</sup>	< 0,001	
Πλήρης ανταπόκριση	9%	3%
Μερική ανταπόκριση	12%	8%
Σταθερή νόσος	17%	34%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>‡,¶</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Αριθμός (% <sup>#</sup> ) των ασθενών με διάρκεια ≥ 6 μήνες	46 (84%)	8 (47%)
Αριθμός (% <sup>#</sup> ) των ασθενών με διάρκεια ≥ 12 μήνες	35 (68%)	5 (35%)

\* Σχετικός κίνδυνος ( πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

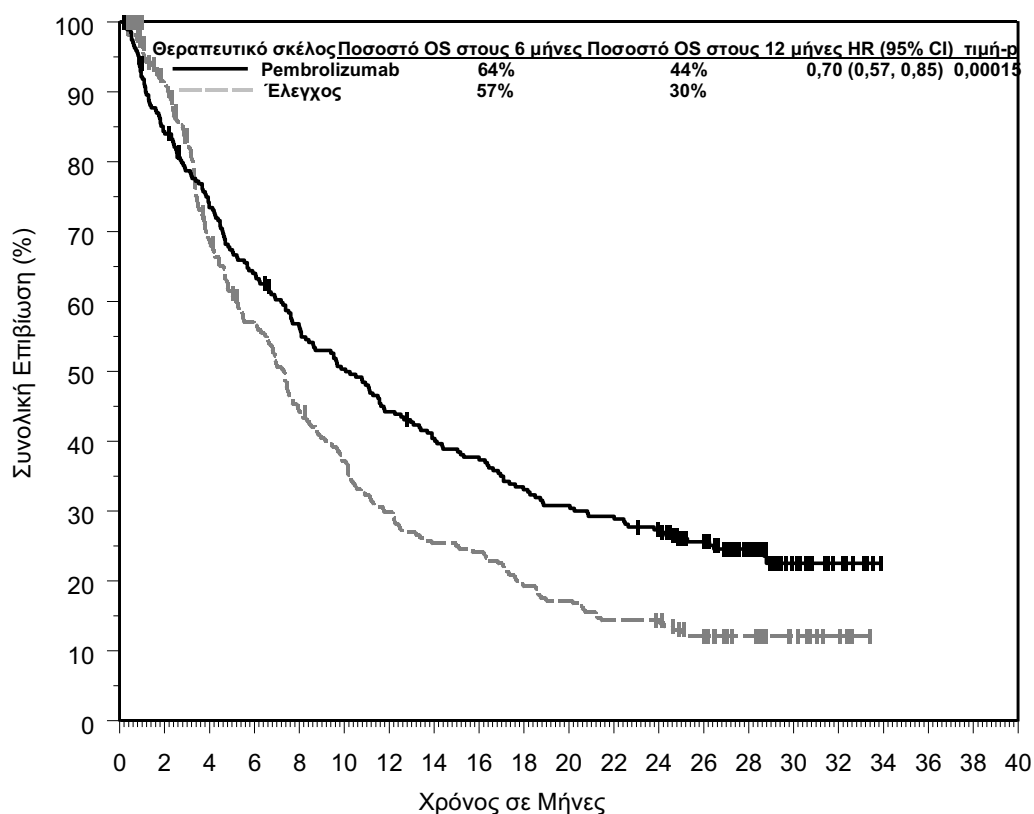
‡ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

§ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

¶ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

# Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 20: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-045 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο

Pembrolizumab: 270 226 195 170 148 132 116 105 98 86 80 76 67 52 33 14 7 0 0 0 0

Έλεγχος: 272 234 173 140 109 91 73 62 59 47 42 35 34 24 18 10 4 0 0 0 0

Διεξάχθηκε μία ανάλυση στην KEYNOTE-045 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν CPS του PD-L1 < 10 [πεμπρολιζουμάμπη: n=186 (69 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=176 (65 %)] ή ≥ 10 [πεμπρολιζουμάμπη: n=74 (27 %) έναντι της χημειοθεραπείας: n=90 (33 %)] και στα δύο θεραπευτικά σκέλη της πεμπρολιζουμάμπης και της χημειοθεραπείας (βλ. Πίνακα 24).

**Πίνακας 24: OS με βάση την έκφραση του PD-L1**

Έκφραση PD-L1	Πεμπρολιζουμάμπη	Χημειοθεραπεία	Σχετικός Κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)
	<b>OS με βάση την Έκφραση του PD-L1</b>		
	<b>Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν*</b>		
CPS < 10	140 (75 %)	144 (82 %)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72 %)	72 (80 %)	0,55 (0,37, 0,81)

\* Με βάση την τελική ανάλυση

<sup>†</sup> Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις (PROs) αξιολογήθηκαν με χρήση των EORTC QLQ-C30. Ένας παρατεταμένος χρόνος έως την επιδείνωση στο γενικό επίπεδο υγείας/ποιότητα ζωής (QoL) στα EORTC QLQ-C30, παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή (HR 0,70, 95 % CI 0,55-0,90). Σε διάστημα παρακολούθησης 15 εβδομάδων, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη είχαν σταθερό γενικό επίπεδο υγείας/QoL, ενώ εκείνοι που έλαβαν τη χημειοθεραπεία της επιλογής του ερευνητή είχαν μείωση στο γενικό επίπεδο υγείας/QoL. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο του ανοιχτού σχεδιασμού της μελέτης και επομένως θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφύλαξη.

KEYNOTE-052: Ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν ήταν κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-052, μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος του ουροθηλίου σε ασθενείς που δεν ήταν κατάλληλοι για να λάβουν αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη. Οι ασθενείς έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου μπορούσαν να λάβουν την αγωγή για έως και 24 μήνες. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή κάποια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 370 ασθενών με καρκίνωμα του ουροθηλίου, οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για αγωγή χημειοθεραπείας που περιέχει σισπλατίνη, τα χαρακτηριστικά ένταξης ήταν: διάμεση ηλικία 74 έτη (το 82 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 77 % ήταν άνδρες και το 89 % ήταν Λευκοί και το 7 % Ασιατικής καταγωγής. Ποσοστό ογδόντα οκτώ τοις εκατό είχε M1 νόσο και το 12 % είχε M0 νόσο. Ποσοστό ογδόντα πέντε τοις εκατό των ασθενών είχε σπλαχνικές μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένου 21 % με ηπατικές μεταστάσεις. Οι λόγοι για την μη καταλληλότητα των ασθενών για αγωγή σισπλατίνης περιλάμβαναν: κάθαρση κρεατινίνης κατά την ένταξη <60 ml/min (50 %), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 (32 %), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 2 και κάθαρση κρεατινίνης κατά την ένταξη < 60 ml/min (9 %) και άλλοι λόγοι (καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας III, περιφερική νευροπάθεια Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου και απώλεια ακοής Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου, 9 %). Ποσοστό ενενήντα τοις εκατό των ασθενών δεν είχε λάβει προηγούμενη αγωγή και το 10 % έλαβε προηγούμενη επικουρική ή νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Ποσοστό ογδόντα ένα τοις εκατό είχε πρωτοπαθή όγκο στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα και το 19 % των ασθενών είχε πρωτοπαθή όγκο στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης, η PFS και η OS. Ο Πίνακας 25 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό της μελέτης στην τελική ανάλυση με βάση μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 11,4 μηνών (εύρος: 0,1, 41,2 μήνες) για όλους τους ασθενείς.

**Πίνακας 25: Ανταπόκριση σε πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν ήταν κατάλληλοι για χημειοθεραπεία που περιέχει σισπλατίνη στην KEYNOTE-052**

Καταληκτικό σημείο	n=370
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης*</b>	
ORR % (95% CI)	29% (24, 34)
Ποσοστό ελέγχου της νόσου†	47%
Πλήρης ανταπόκριση	9%
Μερική ανταπόκριση	20%
Σταθερή νόσος	18%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	30,1 (1,4+, 35,9+)
% με διάρκεια ≥ 6-μήνες	81%‡
<b>Χρόνος έως την ανταπόκριση</b>	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	2,1 (1,3, 9,0)
<b>PFS*</b>	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	2,2 (2,1, 3,4)
Ποσοστό PFS 6-μηνών	33%
Ποσοστό PFS 12-μηνών	22%
<b>OS</b>	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,3 (9,7, 13,1)
Ποσοστό OS 6-μηνών	67%
Ποσοστό OS 12-μηνών	47%

\* Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

† Με βάση βέλτιστη ανταπόκριση σταθερής νόσου ή καλύτερη

‡ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier, περιλαμβάνει 84 ασθενείς με ανταποκρίσεις των 6 μηνών ή περισσότερο

Διεξήχθη μια ανάλυση στην KEYNOTE-052 σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS < 10 (n=251, 68 %) ή ≥ 10 (n=110, 30 %) με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1 (βλ. Πίνακα 26).

**Πίνακας 26: ORR και OS με βάση την έκφραση του PD-L1**

Καταληκτικό σημείο	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης*</b>		
ORR % (95% CI)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
<b>OS</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
Ποσοστό OS 12-μηνών	41%	61%

\* BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

Η KEYNOTE-361 είναι μία Φάσης III, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτού σχεδιασμού κλινική μελέτη της πεμπρολιζουμάμπης με ή χωρίς συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (δηλ. είτε σισπλατίνη είτε καρβοπλατίνη με γεμισιταβίνη) έναντι της χημειοθεραπείας ως πρώτη γραμμική θεραπείας σε άτομα με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου. Τα αποτελέσματα της KEYNOTE-361 για την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 (HR 0,78, 95% CI: 0,65, 0,93,  $p=0,0033$ ) και της OS (HR 0,86, 95% CI: 0,72, 1,02,  $p=0,0407$ ) έναντι της χημειοθεραπείας ως μονοθεραπεία. Με βάση την προκαθορισμένη ιεραρχική σειρά ελέγχου, δεν μπορούσαν να διεξαχθούν επίσημοι έλεγχοι για τη στατιστική σημαντικότητα της πεμπρολιζουμάμπης έναντι της χημειοθεραπείας. Τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη σε ασθενείς, για τους οποίους επιλέχθηκε από τον ερευνητή η καρβοπλατίνη σε σχέση με την σισπλατίνη ως η καλύτερη επιλογή χημειοθεραπείας, ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της KEYNOTE-052. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με  $CPS \geq 10$  ήταν παρόμοια με εκείνα του συνολικού πληθυσμού, για τον οποίο η καρβοπλατίνη αποτέλεσε την χημειοθεραπεία επιλογής. Δείτε τον Πίνακα 27 και τα Σχήματα 21 και 22.

**Πίνακας 27: Ανταπόκριση σε πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή σε χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνωμα του ουροθηλίου που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, για τους οποίους επιλέχθηκε από τον ερευνητή η καρβοπλατίνη σε σχέση με την σισπλατίνη, ως η καλύτερη επιλογή χημειοθεραπείας στην KEYNOTE-361**

<b>Καταληκτικό Σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη n=170</b>	<b>Χημειοθεραπεία n=196</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη CPS ≥ 10 n=84</b>	<b>Χημειοθεραπεία CPS ≥ 10 n=89</b>
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης*</b>				
ORR % (95% CI)	28% (21,1, 35,0)	42% (34,8, 49,1)	30% (20,3, 40,7)	46% (35,4, 57,0)
Πλήρης ανταπόκριση	10%	11%	12%	18%
Μερική ανταπόκριση	18%	31%	18%	28%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης*</b>				
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	ΔΕ (3,2+, 36,1+)	6,3 (1,8+, 33,8+)	ΔΕ (4,2, 36,1+)	8,3 (2,1+, 33,8+)
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες†	57%	30%	63%	38%
<b>PFS*</b>				
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,2 (2,2, 5,5)	6,7 (6,2, 8,1)	3,9 (2,2, 6,8)	7,9 (6,1, 9,3)
Ποσοστό PFS 12-μηνών	25%	24%	26%	31%
<b>OS</b>				
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	14,6 (10,2, 17,9)	12,3 (10,0, 15,5)	15,6 (8,6, 19,7)	13,5 (9,5, 21,0)
Ποσοστό OS 12-μηνών	54%	51%	57%	54%

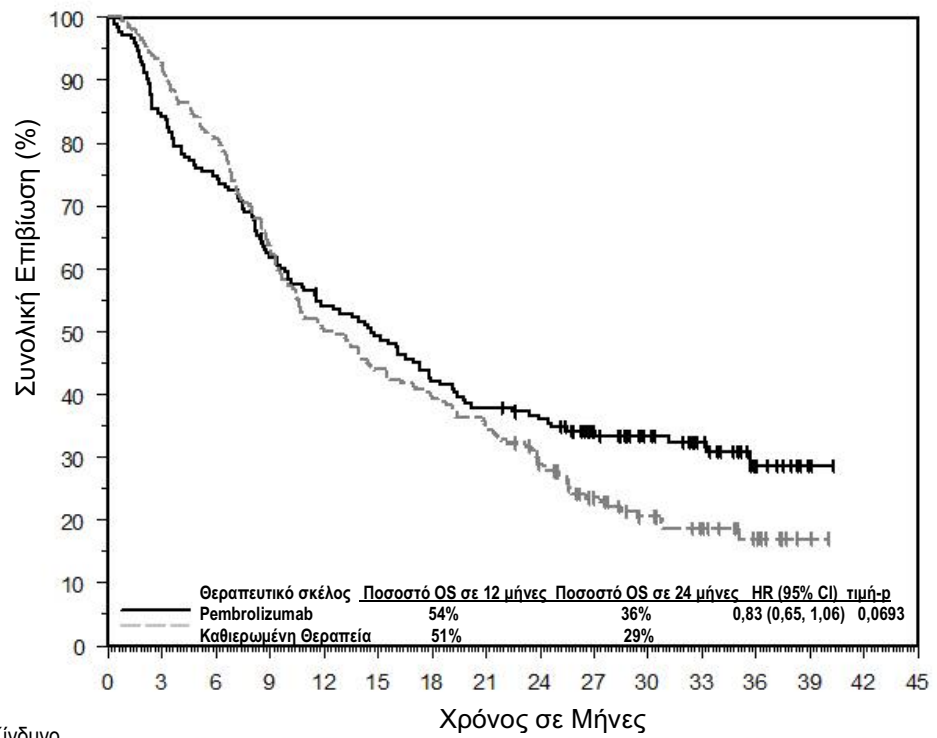
\* Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

† Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

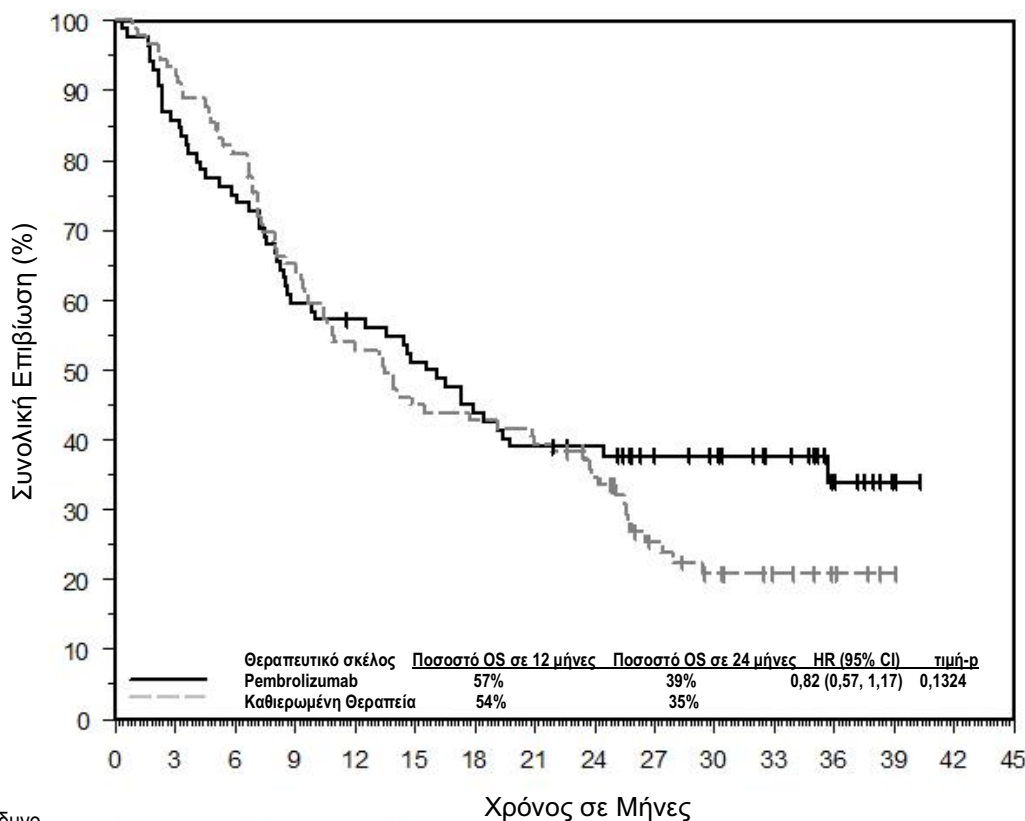


**Σχήμα 21: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-361 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, επιλογή της καρβοπλατίνης)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες															
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pembrolizumab:	170	143	127	104	90	82	70	63	58	45	34	24	11	2	0	0
Καθιερωμένη Θεραπεία:	196	182	158	125	99	86	78	68	51	34	24	16	9	2	0	0

**Σχήμα 22: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-361 (ασθενείς με έκφραση του PD-L1 με CPS ≥ 10, πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία, επιλογή της καρβοπλατίνης)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες															
Pembrolizumab:	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Καθιερωμένη Θεραπεία:	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

Καρκίνωμα Κεφαλής και Τραχήλου εκ Πλακωδών Κυττάρων

KEYNOTE-048: Ελεγχόμενη μελέτη μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία στην υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε στην KEYNOTE-048, μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη, σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ιστολογικά μεταστατικό ή υποτροπιάζον καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) στη στοματική κοιλότητα, στο φάρυγγα ή στο λάρυγγα, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για την υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο και οι οποίοι θεωρούνταν μη ιάσιμοι από τις τοπικές θεραπείες. Οι ασθενείς με καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα, με ενεργή αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος δύο ετών από την αγωγή ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στη μελέτη. Η διαστρωμάτωση της τυχαίοποίησης έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (TPS ≥ 50 % ή < 50 %), την κατάσταση HPV (θετική ή αρνητική) και την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG PS (0 έναντι 1). Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν 1:1:1 σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες
- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min κάθε 3 εβδομάδες ή σισπλατίνη 100 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες και 5-φθοριουρακίλη (5-FU) 1.000 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 4 ημέρες συνεχόμενες κάθε 3 εβδομάδες (μέγιστο των 6 κύκλων πλατίνας και 5-φθοριουρακίλης (5-FU))
- Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> δόση εφόδου, κατόπιν 250 mg/m<sup>2</sup> μία φορά εβδομαδιαίως, καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min κάθε 3 εβδομάδες ή σισπλατίνη 100 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες και 5-φθοριουρακίλη (5-FU) 1.000 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 4 ημέρες συνεχόμενες κάθε 3 εβδομάδες (μέγιστο των 6 κύκλων πλατίνας και 5-φθοριουρακίλης (5-FU))

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή, μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα ή μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν την Εβδομάδα 9 και στη συνέχεια κάθε 6 εβδομάδες για το πρώτο έτος, κατόπιν κάθε 9 εβδομάδες μέχρι τους 24 μήνες.

Μεταξύ των 882 ασθενών στην KEYNOTE-048, οι 754 (85 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  1 με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Τα χαρακτηριστικά αυτών των 754 ασθενών κατά την ένταξη περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος: 20 έως 94), το 36 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 82 % ήταν άνδρες, το 74 % ήταν Λευκοί και το 19 % ήταν Ασιατικής καταγωγής. Το 61 % με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 1 και το 77 % ήταν πρώην καπνιστές/καπνιστές. Τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν: το 21 % HPV θετικοί και το 95 % ήταν σε στάδιο IV (στάδιο IVa 21 %, στάδιο IVb 6 % και στάδιο IVc 69 %).

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1). Η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία (HR 0,72, 95 % CI 0,60-0,87) και σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  1, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία. Οι πίνακες 28 και 29 συνοψίζουν τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την πεμπρολιζουμάμπη σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  1 στην KEYNOTE-048 στην τελική ανάλυση που διεξάχθηκε σε ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης των 13 μηνών για την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και σε ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης των 11,5 μηνών για τη μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS με βάση την τελική ανάλυση παρουσιάζονται στα Σχήματα 23 και 24.

**Πίνακας 28: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για την πεμπρολιζουμάμπη μαζί με χημειοθεραπεία στην KEYNOTE-048 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**

Καταληκτικό Σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη + Χημειοθεραπεία Πλατίνας + 5-FU n=242	Καθιερωμένη Θεραπεία* n=235
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	177 (73 %)	213 (91 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	13,6 (10,7, 15,5)	10,4 (9,1, 11,7)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,65 (0,53, 0,80)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,00002	
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	212 (88%)	221 (94%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,0 (4,8, 6,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,84 (0,69, 1,02)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,03697	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	36 % (30,3, 42,8)	36 % (29,6, 42,2)
Πλήρης ανταπόκριση	7 %	3 %
Μερική ανταπόκριση	30 %	33 %
Τιμή-p <sup>¶</sup>	0,4586	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	6,7 (1,6+, 39,0+)	4,3 (1,2+, 31,5+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες	54 %	34 %

\* Cetuximab, πλατίνα και 5-FU

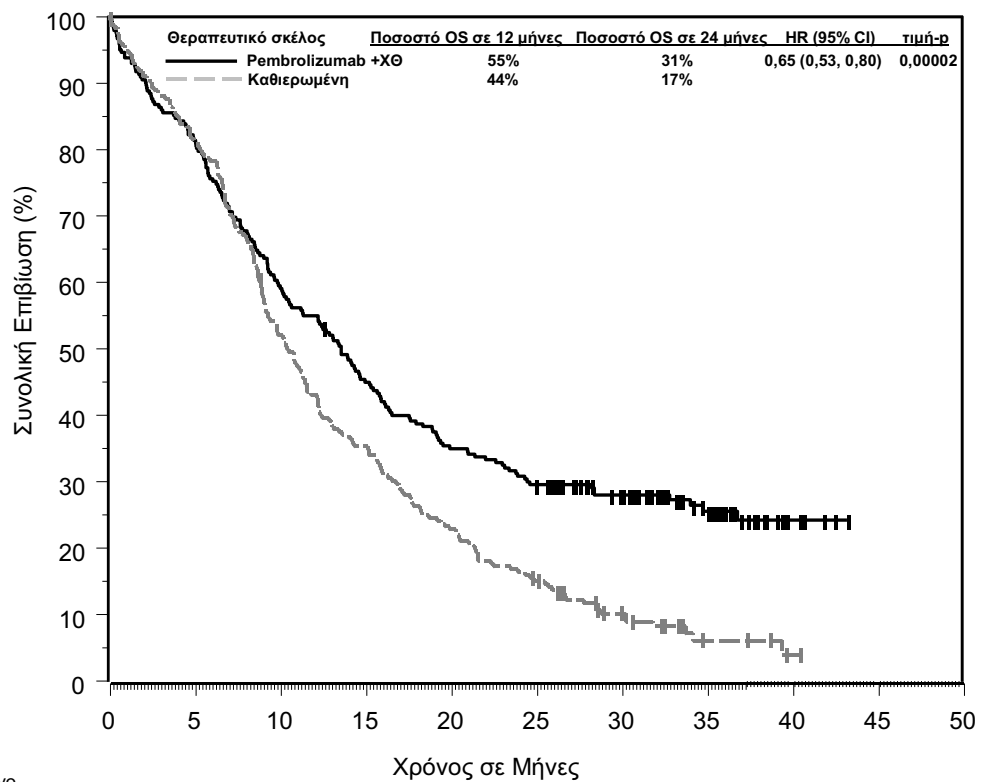
<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

<sup>§</sup> Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

<sup>¶</sup> Με βάση τη διαστρωμάτωση κατά τη μέθοδο Miettinen και Nurminen με βάση την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1), με βάση την κατάσταση HPV (θετική έναντι αρνητική) και με βάση την έκφραση του PD-L1 (ισχυρώς θετική έναντι μη ισχυρώς θετική)

**Σχήμα 23: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση για την πεμπρολιζουμάμη μαζί με χημειοθεραπεία στην KEYNOTE-048 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες										
Pembrolizumab + XΘ	242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Καθιερωμένη:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

**Πίνακας 29: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για την πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία στην KEYNOTE-048 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**

Καταληκτικό Σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη n=257	Καθιερωμένη Θεραπεία* n=255
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	197 (77 %)	229 (90 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	12,3 (10,8, 14,3)	10,3 (9,0, 11,5)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,74 (0,61, 0,90)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,00133	
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	228 (89 %)	237 (93 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,2 (2,2, 3,4)	5,0 (4,8, 6,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	1,13 (0,94, 1,36)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,89580	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	19,1 % (14,5, 24,4)	35 % (29,1, 41,1)
Πλήρης ανταπόκριση	5 %	3 %
Μερική ανταπόκριση	14 %	32 %
Τιμή-p <sup>¶</sup>	1,0000	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	23,4 (1,5+, 43,0+)	4,5 (1,2+, 38,7+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες	81 %	36 %

\* Cetuximab, πλατίνα και 5-FU

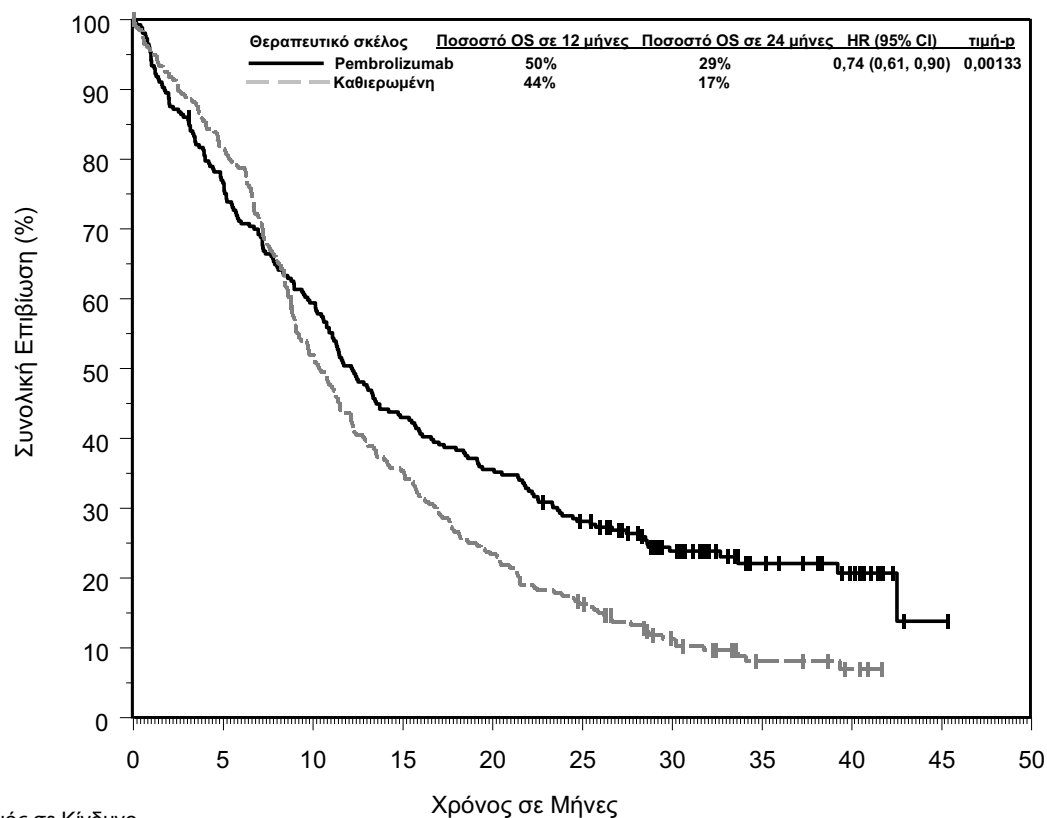
<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

<sup>§</sup> Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

<sup>¶</sup> Με βάση τη διαστρωμάτωση κατά τη μέθοδο Miettinen και Nurminen με βάση την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1), με βάση την κατάσταση HPV (θετική έναντι αρνητική) και με βάση την έκφραση του PD-L1 (ισχυρώς θετική έναντι μη ισχυρώς θετική)

**Σχήμα 24: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση για την πεμπρολιζουμάμη ως μονοθεραπεία στην KEYNOTE-048 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες										
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Καθιερωμένη:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

Διεξάχθηκε μία ανάλυση στην KEYNOTE-048 σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με CPS ≥ 20 [πεμπρολιζουμάμη μαζί με χημειοθεραπεία: n=126 (49 %) έναντι της καθιερωμένης θεραπείας: n=110 (43 %) και της μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμη: n=133 (52 %) έναντι της καθιερωμένης θεραπείας: n=122 (48 %)] (βλ. Πίνακα 30).

**Πίνακας 30: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για την πεμπρολιζουμάμπη μαζί με χημειοθεραπεία και για την πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-048 (CPS ≥ 20)**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη + Χημειοθεραπεία Πλατίνας + 5-FU n=126	Καθιερωμένη Θεραπεία* n=110	Μονοθεραπεία με Πεμπρολιζουμάμπη n=133	Καθιερωμένη Θεραπεία* n=122
<b>OS</b>				
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	14,7 (10,3, 19,3)	11,0 (9,2, 13,0)	14,8 (11,5, 20,6)	10,7 (8,8, 12,8)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,60 (0,45, 0,82)		0,58 (0,44, 0,78)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,00044		0,00010	
Ποσοστό OS σε 6 μήνες (95% CI)	74,6 (66,0, 81,3)	80,0 (71,2, 86,3)	74,4 (66,1, 81,0)	79,5 (71,2, 85,7)
Ποσοστό OS σε 12 μήνες (95% CI)	57,1 (48,0, 65,2)	46,1 (36,6, 55,1)	56,4 (47,5, 64,3)	44,9 (35,9, 53,4)
Ποσοστό OS σε 24 μήνες (95% CI)	35,4 (27,2, 43,8)	19,4 (12,6, 27,3)	35,3 (27,3, 43,4)	19,1 (12,7, 26,6)
<b>PFS</b>				
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	5,8 (4,7, 7,6)	5,3 (4,9, 6,3)	3,4 (3,2, 3,8)	5,3 (4,8, 6,3)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,76 (0,58, 1,01)		0,99 (0,76, 1,29)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,02951		0,46791	
Ποσοστό PFS σε 6 μήνες (95% CI)	49,4 (40,3, 57,9)	47,2 (37,5, 56,2)	33,0 (25,2, 41,0)	46,6 (37,5, 55,2)
Ποσοστό PFS σε 12 μήνες (95% CI)	23,9 (16,7, 31,7)	14,0 (8,2, 21,3)	23,5 (16,6, 31,1)	15,1 (9,3, 22,2)
Ποσοστό PFS σε 24 μήνες (95% CI)	14,6 (8,9, 21,5)	5,0 (1,9, 10,5)	16,8 (10,9, 23,8)	6,1 (2,7, 11,6)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>				
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	42,9 (34,1, 52,0)	38,2 (29,1, 47,9)	23,3 (16,4, 31,4)	36,1 (27,6, 45,3)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>				
Αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν	54	42	31	44
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	7,1 (2,1+, 39,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)	22,6 (2,7+, 43,0+)	4,2 (1,2+, 31,5+)

\* Cetuximab, πλατίνα και 5-FU

<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

<sup>§</sup> Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

Διεξάχθηκε μία διερευνητική ανάλυση υποομάδας στην KEYNOTE-048 σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με CPS ≥ 1 έως < 20 [πεμπρολιζουμάμπη μαζί με χημειοθεραπεία: n=116 (45 %) έναντι της καθιερωμένης θεραπείας: n=125 (49 %) και της μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη: n=124 (48 %) έναντι της καθιερωμένης θεραπείας: n=133 (52 %)] (βλ. Πίνακα 31).



**Πίνακας 31: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για την πεμπρολιζουμάμπη μαζί με χημειοθεραπεία και για την πεμπρολιζουμάμπη ως μονοθεραπεία με βάση την έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-048 (CPS ≥ 1 έως < 20)**

<b>Καταληκτικό Σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη + Χημειοθεραπεία Πλατίνας + 5-FU n=116</b>	<b>Καθιερωμένη Θεραπεία* n=125</b>	<b>Μονοθεραπεία με Πεμπρολιζουμάμπη n=124</b>	<b>Καθιερωμένη Θεραπεία* n=133</b>
<b>OS</b>				
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	12,7 (9,4, 15,3)	9,9 (8,6, 11,5)	10,8 (9,0, 12,6)	10,1 (8,7, 12,1)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,71 (0,54, 0,94)		0,86 (0,66, 1,12)	
Ποσοστό OS σε 6 μήνες (95% CI)	76,7 (67,9, 83,4)	77,4 (69,0, 83,8)	67,6 (58,6, 75,1)	78,0 (70,0, 84,2)
Ποσοστό OS σε 12 μήνες (95% CI)	52,6 (43,1, 61,2)	41,1 (32,4, 49,6)	44,0 (35,1, 52,5)	42,4 (33,9, 50,7)
Ποσοστό OS σε 24 μήνες (95% CI)	25,9 (18,3, 34,1)	14,5 (9,0, 21,3)	22,0 (15,1, 29,6)	15,9 (10,3, 22,6)
<b>PFS</b>				
Αριθμός (%) των ασθενών με συμβάν	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	4,9 (4,2, 5,3)	4,9 (3,7, 6,0)	2,2 (2,1, 2,9)	4,9 (3,8, 6,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,93 (0,71, 1,21)		1,25 (0,96, 1,61)	
Ποσοστό PFS σε 6 μήνες (95% CI)	40,1 (31,0, 49,0)	40,0 (31,2, 48,5)	24,2 (17,1, 32,0)	41,4 (32,8, 49,7)
Ποσοστό PFS σε 12 μήνες (95% CI)	15,1 (9,1, 22,4)	11,3 (6,4, 17,7)	17,5 (11,4, 24,7)	12,1 (7,2, 18,5)
Ποσοστό PFS σε 24 μήνες (95% CI)	8,5 (4,2, 14,7)	5,0 (1,9, 10,1)	8,3 (4,3, 14,1)	6,3 (2,9, 11,5)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>				
ORR <sup>‡</sup> % (95% CI)	29,3 (21,2, 38,5)	33,6 (25,4, 42,6)	14,5 (8,8, 22,0)	33,8 (25,9, 42,5)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>				
Αριθμός ασθενών που ανταποκρίθηκαν	34	42	18	45
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	5,6 (1,6+, 25,6+)	4,6 (1,4+, 31,4+)	ΔΕ (1,5+, 38,9+)	5,0 (1,4+, 38,7+)

\* Cetuximab, πλατίνα και 5-FU

<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

KEYNOTE-040: Ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC) που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκαν στην KEYNOTE-040, μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη για τη θεραπεία του επιβεβαιωμένου ιστολογικά υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού HNSCC στη στοματική κοιλότητα, στο φάρυγγα ή στο λάρυγγα, σε ασθενείς που είχαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή χημειοθεραπείας που περιείχε πλατίνα, χορηγούμενη για υποτροπιάζον ή μεταστατικό HNSCC ή μετά από χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα, χορηγούμενη ως μέρος θεραπείας επαγωγής, ταυτόχρονης ή επικουρικής θεραπείας και οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για τοπική θεραπεία με πρόθεση για ίαση. Οι ασθενείς διαστρωματοποιήθηκαν με βάση την έκφραση του PD-L1 (TPS  $\geq$  50%), την κατάσταση HPV και την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG και κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν (1:1) να λάβουν είτε πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=247) είτε μία από τις τρεις καθιερωμένες θεραπείες (n=248): μεθοτρεξάτη 40 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την εβδομάδα (n=64), ντοσεταξέλη 75 mg/m<sup>2</sup> μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (n=99) ή cetuximab με 400 mg/m<sup>2</sup> ως δόση εφόδου και κατόπιν 250 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την εβδομάδα (n=71). Η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί και πέρα από την εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Η μελέτη απέκλειε ασθενείς με καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα, με ενεργή αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή, με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή όσους είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική αγωγή με 3 ή περισσότερα σχήματα για υποτροπιάζον ή/και μεταστατικό HNSCC. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν στις 9 εβδομάδες, κατόπιν κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 52 και στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες έως τους 24 μήνες.

Από τους 495 ασθενείς στην KEYNOTE-040, οι 129 (26 %) είχαν όγκους με έκφραση του PD-L1 με TPS  $\geq$  50 % με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των 129 ασθενών περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 62 έτη (το 40 % είχε ηλικία 65 έτη ή μεγαλύτερη), το 81 % ήταν άνδρες, το 78% ήταν Λευκοί, το 11 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 2 % ήταν Μαύροι ασθενείς. Το 23 % και 77 % με κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 αντίστοιχα και το 19 % με HPV θετικούς όγκους. Ποσοστό εξήντα επτά τοις εκατό (67 %) των ασθενών ήταν σε στάδιο M1 και η πλειοψηφία ήταν σε στάδιο IV (στάδιο IV 32 %, στάδιο IVa 14% , στάδιο IVb 4 % και στάδιο IVc 44%). Ποσοστό δεκαέξι τοις εκατό (16 %) είχαν εξέλιξη της νόσου μετά από νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία που περιείχε πλατίνα και το 84 % είχε λάβει 1-2 προηγούμενα συστηματικά δοσολογικά σχήματα για τη μεταστατική νόσο.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS στον πληθυσμό ITT. Από την αρχική ανάλυση προέκυψε HR για την OS 0,82 (95 % CI: 0,67, 1,01) με μονομερή τιμή-p 0,0316. Η διάμεση OS ήταν 8,4 μήνες για την πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με τους 7,1 μήνες για την καθιερωμένη θεραπεία. Ο πίνακας 32 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό με TPS  $\geq$  50 %. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS, για τον πληθυσμό με TPS  $\geq$  50 % παρουσιάζεται στο Σχήμα 25.

**Πίνακας 32: Αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με HNSCC με TPS ≥ 50 %, που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με πλατίνα στη KEYNOTE-040**

Καταληκτικό Σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=64	Καθιερωμένη Θεραπεία* n=65
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	41 (64%)	56 (86%)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,53 (0,35, 0,81)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,001	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	11,6 (8,3, 19,5)	6,6 (4,8, 9,2)
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	52 (81%)	58 (89%)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,58 (0,39, 0,86)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,003	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	3,5 (2,1, 6,3)	2,1 (2,0, 2,4)
Ποσοστό (%) σε 6 μήνες (95% CI)	40,1 (28,1, 51,9)	17,1 (8,8, 27,7)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>§</sup></b>		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3, 39,1)	9,2 (3,5, 19,0)
Τιμή-p <sup>¶</sup>	0,0009	
Πλήρης ανταπόκριση	5%	2%
Μερική ανταπόκριση	22%	8%
Σταθερή νόσος	23%	23%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>§,#</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	Δεν επιτεύχθηκε (2,7, 13,8+)	6,9 (4,2, 18,8)
Αριθμός (% <sup>ᵇ</sup> ) ασθενών με διάρκεια ≥ 6 μήνες	9 (66%)	2 (50%)

\* Μεθοτρεξάτη, ντοσετάξελη ή cetuximab

† Σχετικός κίνδυνος (πεμπρολιζουμάμπη σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

‡ Μονομερής Τιμή-p με βάση το log-rank test

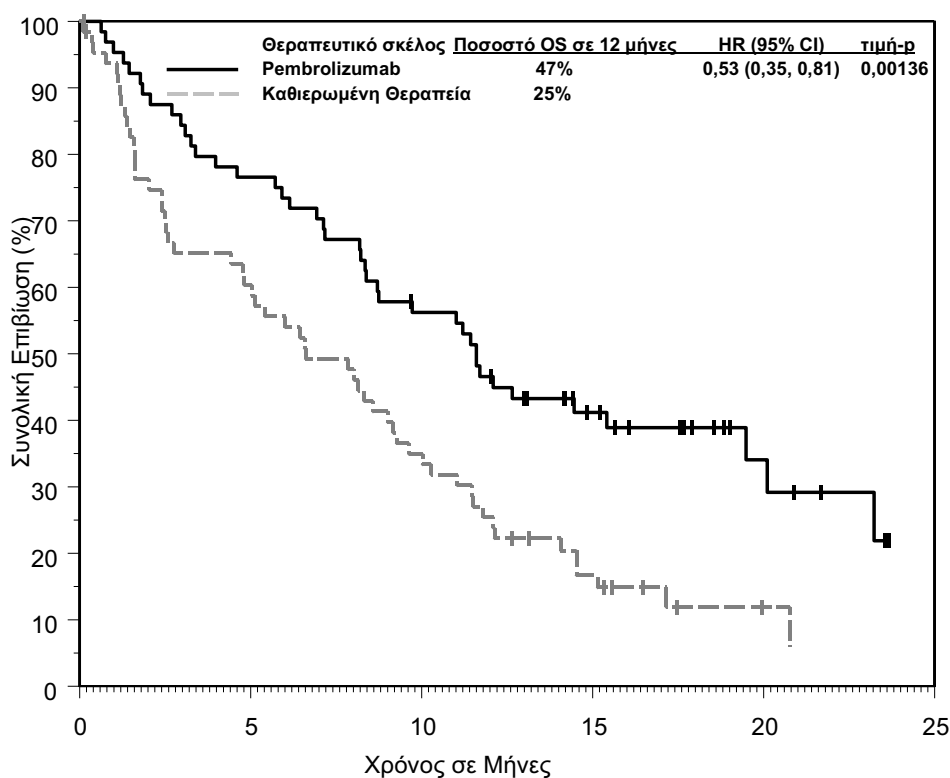
§ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

¶ Με βάση την μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

# Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

ᵇ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 25: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος σε ασθενείς της KEYNOTE-040 με έκφραση του PD-L1 (TPS ≥ 50 %)**



Αριθμός σε Κίνδυνο

Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Καθιερωμένη Θεραπεία:	65	38	22	9	2	0

### Καρκίνωμα των νεφρών

#### KEYNOTE-426: Ελεγχόμενη μελέτη αγωγής συνδυασμού με axitinib σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με το axitinib ερευνήθηκε στην KEYNOTE-426, μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη που διεξάχθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) με διαυγοκυτταρικό στοιχείο, ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο και σύμφωνα με τις κατηγορίες των ομάδων κινδύνου με βάση τη Διεθνή Κοινοπραξία της Βάσης Δεδομένων για το Μεταστατικό RCC (IMDC). Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση τις κατηγορίες κινδύνου (ευνοϊκή έναντι ενδιάμεσης έναντι πτωχής) και με βάση τη γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική έναντι Δυτικής Ευρώπης έναντι του «Υπόλοιπου Κόσμου»). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος. Στους ασθενείς που είχαν ανοχή στο axitinib 5 mg δύο φορές ημερησίως για 2 διαδοχικούς θεραπευτικούς κύκλους (δηλ. 6 εβδομάδες) και δεν είχαν καμία ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 2> σχετιζόμενη με τη θεραπεία από το axitinib και με αρτηριακή πίεση καλώς ελεγχόμενη σε  $\leq 150/90$  mm Hg, επιτράπηκε η κλιμάκωση της δόσης του axitinib στα 7 mg δύο φορές ημερησίως. Η κλιμάκωση της δόσης του axitinib στα 10 mg δύο φορές ημερησίως επιτράπηκε με τη χρήση των ίδιων κριτηρίων. Το axitinib θα μπορούσε να διακοπεί ή να μειωθεί στα 3 mg δύο φορές ημερησίως και επακόλουθα στα 2 mg δύο φορές ημερησίως προκειμένου να αντιμετωπιστεί η τοξικότητα.
- sunitinib 50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες και κατόπιν διακοπή της θεραπείας για 2 εβδομάδες.

Η αγωγή με την πεμπρολιζουμάμπη και το axitinib συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε μέσω BICR ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα επιβεβαιωμένη από τον ερευνητή ή για την πεμπρολιζουμάμπη μέχρι ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης και του axitinib επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προκύπτει κλινικό όφελος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κατά την ένταξη, μετά την τυχαιοποίηση την Εβδομάδα 12, στη συνέχεια κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την Εβδομάδα 54 και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 861 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 62 έτη (εύρος: 26 έως 90), το 38 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 73 % ήταν άνδρες, το 79 % ήταν Λευκοί και το 16 % ήταν Ασιατικής καταγωγής. Το 80 % με κατάσταση λειτουργικότητας κατά Karnofsky (KPS) 90-100 και το 20 % με KPS 70-80. Η κατανομή των ασθενών με βάση τις κατηγορίες κινδύνου κατά IMDC ήταν 31 % ευνοϊκή, 56 % ενδιάμεση και 13 % πτωχή.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η μελέτη επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS (HR 0,53; 95 % CI 0,38, 0,74; Τιμή-p = 0,00005) και στην PFS (HR 0,69; 95 % CI 0,56, 0,84; Τιμή-p = 0,00012) στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος συνδυασμού της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με το sunitinib στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση του. Ο πίνακας 33 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας και τα Σχήματα 26 και 27 παρουσιάζουν τις καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS με βάση την τελική ανάλυση με έναν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 37,7 μηνών.

**Πίνακας 33: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-426**

<b>Καταληκτικό Σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη Axitinib n=432</b>	<b>Sunitinib n=429</b>
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	193 (45%)	225 (52%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	45,7 (43,6, ΜΔ)	40,1 (34,3, 44,2)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,73 (0,60, 0,88)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,00062	
<b>PFS<sup>‡</sup></b>		
Αριθμός ασθενών με συμβάν	286 (66%)	301 (70%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	15,7 (13,6, 20,2)	11,1 (8,9, 12,5)
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,68 (0,58, 0,80)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,00001	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	60 (56, 65)	40 (35, 44)
Πλήρης ανταπόκριση	10%	3%
Μερική ανταπόκριση	50%	36%
Τιμή-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	23,6 (1,4+, 43,4+)	15,3 (2,3, 42,8+)
Αριθμός (% <sup>#</sup> ) ασθενών με διάρκεια ≥ 30 μήνες	87 (45 %)	29 (32 %)

\* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Ονομαστική Τιμή-p με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

‡ Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

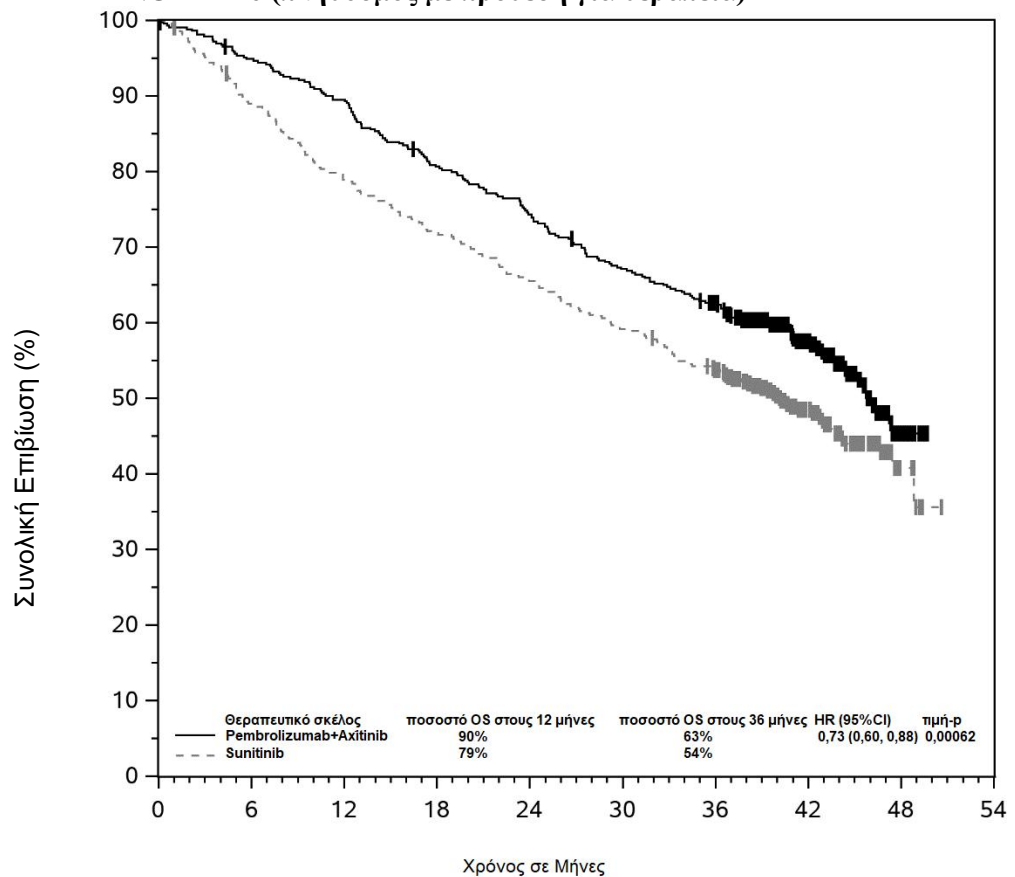
§ Με βάση ασθενείς με μια βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

¶ Ονομαστική Τιμή-p με βάση τη διαστρωματοποιημένη, σύμφωνα με την ομάδα κινδύνου κατά IMDC και τη γεωγραφική περιοχή, μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση του ORR (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των 12,8 μηνών), στατιστικά σημαντική υπεροχή επιτεύχθηκε για το ORR συγκρίνοντας την πεμπρολιζουμάμπη συν axitinib με το sunitinib Τιμή-p < 0,0001.

# Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

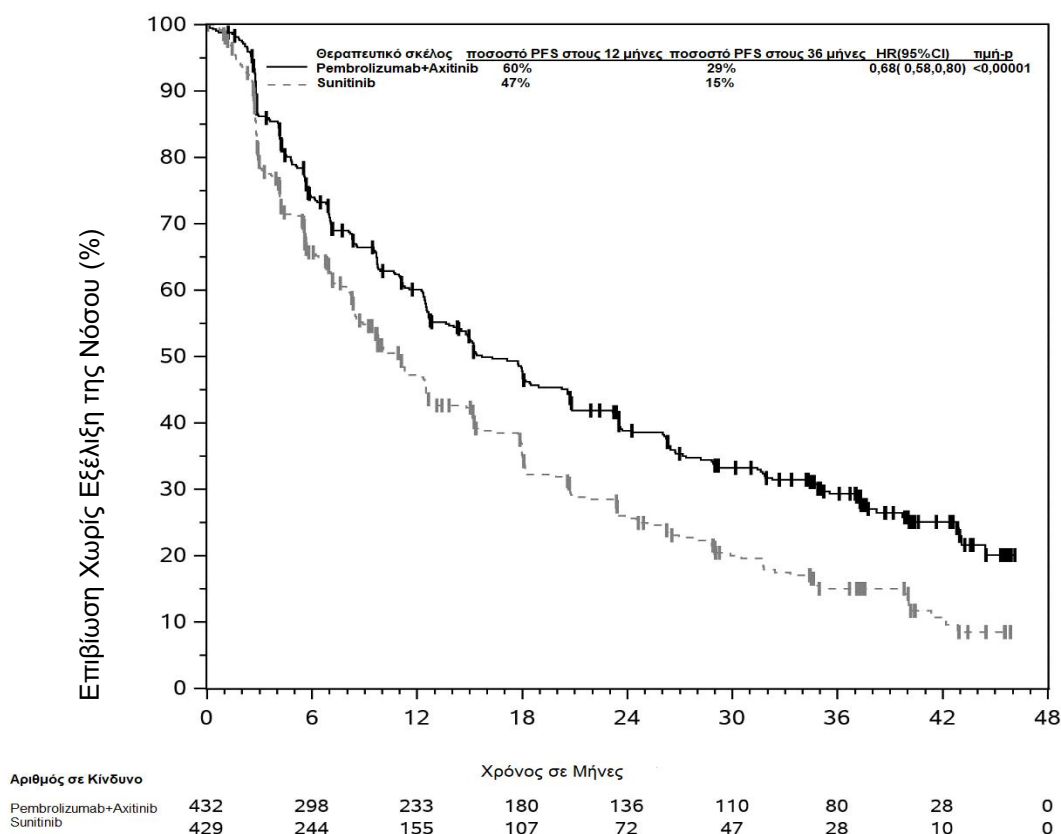
ΜΔ = μη διαθέσιμο

**Σχήμα 26: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-426 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

**Σχήμα 27: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-426 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Διεξάχθηκαν αναλύσεις υποομάδων στην KEYNOTE-426 σε ασθενείς με PD-L1 CPS  $\geq 1$  [συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπης/axitinib: n=243 (56%) έναντι του sunitinib: n=254 (59%)] και με CPS < 1 [συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπης/axitinib: n=167 (39%) έναντι του sunitinib: n=158 (37%)]. Τα οφέλη της OS και της PFS παρατηρήθηκαν ανεξαρτήτως του επιπέδου έκφρασης του PD-L1.

Η μελέτη KEYNOTE-426 δεν είχε την ισχύ να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα στις ξεχωριστές υποομάδες.

Ο Πίνακας 34 συνοψίζει τα σημεία αποτελεσματικότητας ανά κατηγορία κινδύνου κατά IMDC με βάση την τελική OS ανάλυση σε ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 37,7 μηνών.



**Πίνακας 34: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-426 ανά κατηγορία κινδύνου κατά IMDC**

Καταληκτικό Σημείο*	Πεμπρολιζουμάμπη + Axitinib n=432	Sunitinib n=429	Πεμπρολιζουμάμπη + Axitinib vs. Sunitinib
<b>OS</b>	<b>Ποσοστό OS στους 12-μήνες, % (95% CI)</b>		<b>OS HR (95% CI)</b>
Ευνοϊκή	95,6 (90,5, 98,0)	94,6 (89,0, 97,4)	1,17 (0,76, 1,80)
Ενδιάμεση	90,7 (86,2, 93,8)	77,6 (71,8, 82,3)	0,67 (0,52, 0,86)
Πτωχή	69,6 (55,8, 79,9)	45,1 (31,2, 58,0)	0,51 (0,32, 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Διάμεσες τιμές (95% CI), μήνες</b>		<b>PFS HR (95% CI)</b>
Ευνοϊκή	20,7 (15,2, 28,9)	17,8 (12,5, 20,7)	0,76 (0,56, 1,03)
Ενδιάμεση	15,3 (12,5, 20,8)	9,7 (8,0, 12,4)	0,69 (0,55, 0,86)
Πτωχή	4,9 (2,8, 12,4)	2,9 (2,7, 4,2)	0,53 (0,33, 0,84)
<b>Επιβεβαιωμένο ORR</b>	<b>% (95% CI)</b>		<b>Διαφορά ORR, % (95% CI)</b>
Ευνοϊκή	68,8 (60,4, 76,4)	50,4 (41,5, 59,2)	18,5 (6,7, 29,7)
Ενδιάμεση	60,5 (54,0, 66,8)	39,8 (33,7, 46,3)	20,7 (11,8, 29,2)
Πτωχή	39,3 (26,5, 53,2)	11,5 (4,4, 23,4)	27,7 (11,7, 42,8)

\* n (%) για τις ευνοϊκές, ενδιάμεσες και πτωχές κατηγορίες κινδύνου για την πεμπρολιζουμάμπη/axitinib έναντι sunitinib ήταν: 138 (32%) έναντι 131 (31%), 238 (55%) έναντι. 246 (57%), 56 (13%) έναντι. 52 (12%), αντίστοιχα

**KEYNOTE-581 (CLEAR): Ελεγχόμενη μελέτη αγωγής συνδυασμού με lenvatinib σε ασθενείς με καρκίνωμα των νεφρών (RCC) που δεν έλαβαν προηγούμενη θεραπεία**

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με το lenvatinib ερευνήθηκε στην KEYNOTE-581 (CLEAR), μία πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαίοποιημένη μελέτη που διεξάχθηκε σε 1.069 ασθενείς με προχωρημένο RCC με διαυγοκυτταρικό στοιχείο, συμπεριλαμβανομένων και άλλων ιστολογικών στοιχείων όπως σαρκωμάτωση και θηλώδη ιστολογικά στοιχεία στην αγωγή πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η διαστρωμάτωση της τυχαίοποίησης έγινε με βάση τη γεωγραφική περιοχή (Βόρεια Αμερική έναντι Δυτικής Ευρώπης έναντι του «Υπόλοιπου Κόσμου») και με βάση τις ομάδες πρόγνωσης του Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (ευνοϊκή έναντι ενδιάμεσης έναντι πτωχής).

Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν (1:1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για έως 24 μήνες σε συνδυασμό με lenvatinib 20 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως.
- lenvatinib 18 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με everolimus 5 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως.
- sunitinib 50 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες και κατόπιν διακοπή της θεραπείας για 2 εβδομάδες.

Η αγωγή συνεχίστηκε μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή την εξέλιξη της νόσου όπως ορίστηκε από τον ερευνητή και επιβεβαιώθηκε μέσω BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης με το lenvatinib επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST, εξέλιξη της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρούνταν από τον ερευνητή ότι προέκυπτε κλινικό όφελος. Η πεμπρολιζουμάμπη συνεχίζονταν για ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 24 μηνών. Ωστόσο, η αγωγή με lenvatinib θα μπορούσε να συνεχιστεί και για περισσότερο από 24 μήνες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κατά την ένταξη και κατόπιν κάθε 8 εβδομάδες.

Στον πληθυσμό της μελέτης (355 ασθενείς στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης με lenvatinib και 357 στο σκέλος του sunitinib), τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 62 έτη (εύρος: 29 έως 88 έτη), το 41 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 74 % ήταν άνδρες, το 75 % ήταν Λευκοί, το 21 % ήταν Ασιατικής καταγωγής, το 1 % ήταν Μαύροι ασθενείς και το 2 % ήταν άλλης φυλής. Το 17 % και 83 % των ασθενών είχε KPS κατά την ένταξη 70 έως 80 και 90 έως 100 αντίστοιχα. Η κατανομή των ασθενών με βάση τις κατηγορίες κινδύνου κατά IMDC ήταν 33 % ευνοϊκή, 56 % ενδιάμεση και 10 % πτωχή και με βάση τις ομάδες πρόγνωσης κατά MSKCC ήταν 27 % ευνοϊκή, 64 % ενδιάμεση και 9 % πτωχή. Μεταστατική νόσος υπήρχε στο 99 % των ασθενών και τοπικά προχωρημένη νόσος στο 1 %. Συχνές θέσεις μετάστασης στους ασθενείς ήταν στον πνεύμονα (69 %), στους λεμφαδένες (46 %) και στα οστά (26 %).

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS με βάση την BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την OS και το ORR. Η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της PFS (HR 0,39, 95 % CI 0,32, 0,49, Τιμή-p < 0,0001), της OS (HR 0,66, 95 % CI 0,49, 0,88, Τιμή-p 0,0049), και του ORR (71 %; [95 % CI 66, 76] έναντι 36 %, [95 % CI 31, 41], Τιμή-p < 0,0001) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με το lenvatinib συγκριτικά με το sunitinib στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης της επιβίωσης των 26,5 μηνών και διάμεση διάρκεια της αγωγής για την πεμπρολιζουμάμπη μαζί με το lenvatinib των 17,0 μηνών. Η κύρια OS ανάλυση δεν προσαρμόστηκε ώστε να λάβει υπόψη τις επακόλουθες θεραπείες.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της KEYNOTE-581 (CLEAR) στην καθορισμένη κατά το πρωτόκολλο τελική ανάλυση με έναν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 49,4 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 35 και στα Σχήματα 28 και 29. Τα αποτελέσματα της PFS ήταν σε συμφωνία σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες, τις ομάδες πρόγνωσης κατά MSKCC και της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά ομάδα πρόγνωσης κατά MSKCC συνοψίζονται στον Πίνακα 36.

**Πίνακας 35: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-581 (CLEAR)**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες και Lenvatinib n=355</b>	<b>Sunitinib  n=357</b>
<b>PFS*</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	207(58%)	214 (60%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	23,9 (20,8, 27,7)	9,2 (6,0, 11,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,47 (0,38, 0,57)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	149(42%)	159 (45%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	53,7 (48,7, ΔΕ)	54,3(40,9, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,79 (0,63, 0,99)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,0424	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	71% (66,6, 76,0)	37% (31,7, 41,7)
Πλήρης ανταπόκριση	18%	5%
Μερική ανταπόκριση	53%	32%
Τιμή-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>#</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	26,7 (1,64+, 55,92+)	14,7 (1,64+, 54,08+)

\* Η κύρια ανάλυση της PFS περιλάμβανε περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία. Τα αποτελέσματα για την PFS με και χωρίς περικοπή για τη νέα αντικαρκινική θεραπεία ήταν σε συμφωνία.

<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Ονομαστική Τιμή-p, αμφίπλευρη με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

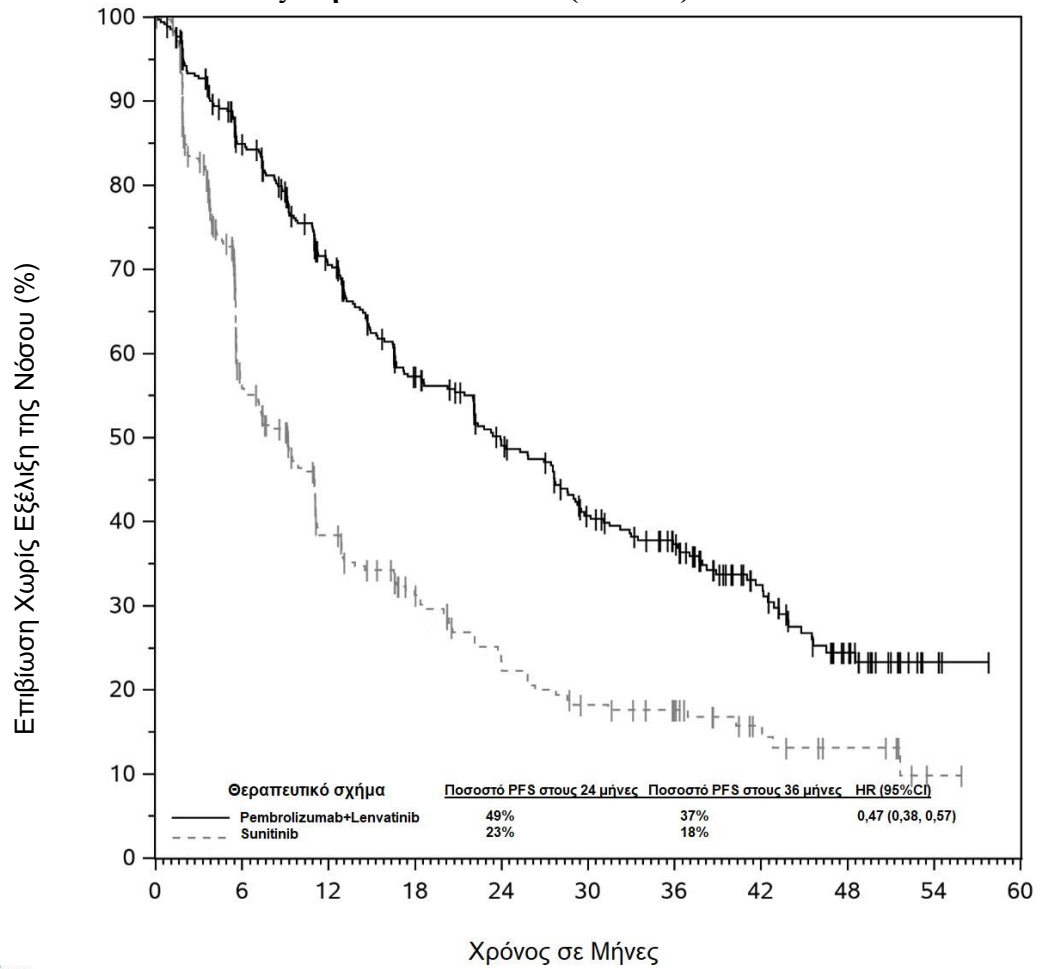
<sup>§</sup> Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

<sup>¶</sup> Ονομαστική αμφίπλευρη Τιμή-p με βάση τον διαστρωματοποιημένο έλεγχο κατά Cochran-Mantel-Haenszel (CMH). Στη συντομότερη προκαθορισμένη τελική ανάλυση του ORR (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 17,3 μήνες), επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή για το ORR συγκρίνοντας την πεμπρολιζουμάμπη μαζί με το lenvatinib σε σχέση με το sunitinib (αναλογία πιθανοτήτων: 3,84 [95 %CI: 2,81, 5,26], Τιμή-p<0,0001).

<sup>#</sup> Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier  
ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

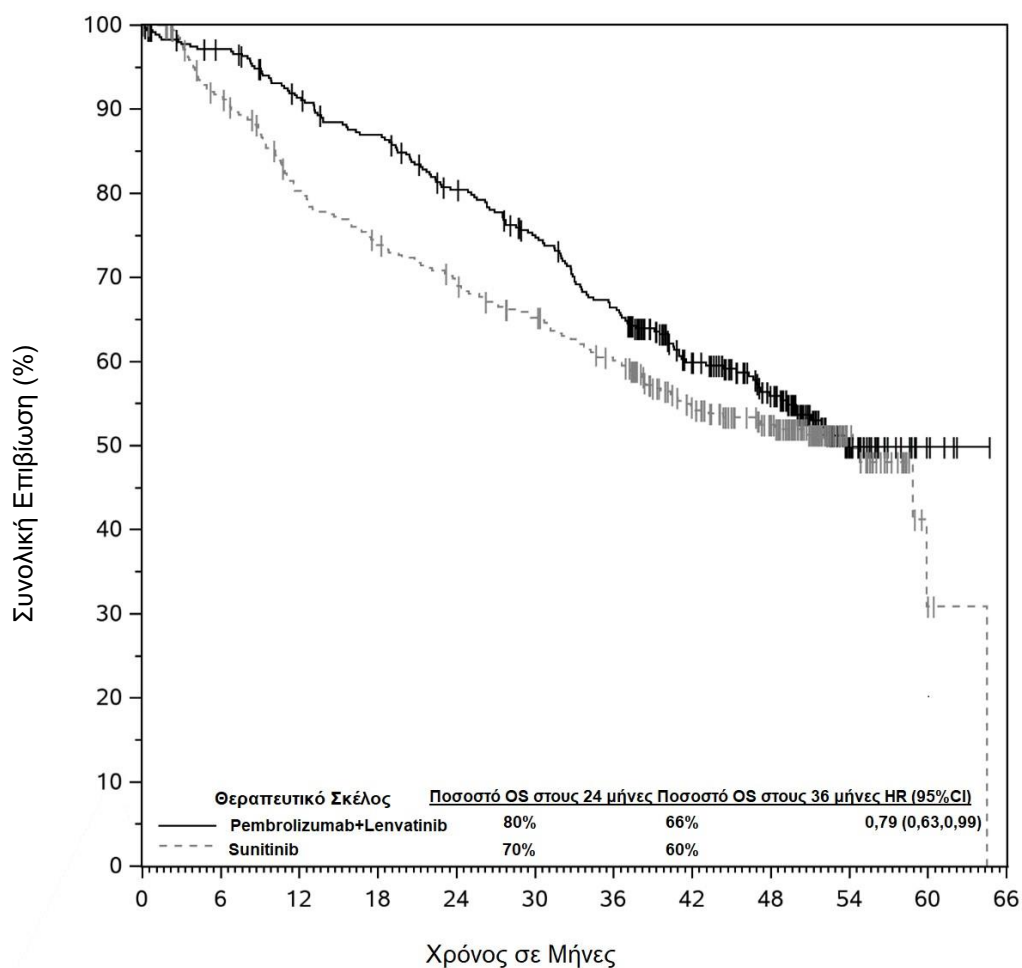
Η τελική ανάλυση της OS δεν προσαρμόστηκε ώστε να λάβει υπόψη τις επακόλουθες θεραπείες, με 195/357 (54,6 %) ασθενείς στο σκέλος του sunitinib και 56/355 (15,8 %) ασθενείς στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης συν lenvatinib να λαμβάνουν επακόλουθη anti PD-1/PD-L1 θεραπεία.

**Σχήμα 28: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-581 (CLEAR)**



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

**Σχήμα 29: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-581 (CLEAR)**



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

Η μελέτη KEYNOTE-581(CLEAR) δεν είχε την ισχύ ώστε να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα στις μεμονωμένες υποομάδες.

Οι αναλύσεις των υποομάδων έγιναν ανά ομάδα πρόγνωσης κατά MSKCC.

Ο Πίνακας 36 συνοψίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά ομάδα πρόγνωσης κατά MSKCC με βάση την τελική ανάλυση της OS σε μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 49,4 μηνών.

**Πίνακας 36: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-581 (CLEAR) ανά ομάδα πρόγνωσης κατά MSKCC**

	Πεμπρολιζουμάμπη + Lenvatinib (n=355)		Sunitinib (n=357)		Πεμπρολιζουμάμπη + Lenvatinib vs. Sunitinib
	Αριθμός Ασθενών	Αριθμός Συμβάντων	Αριθμός Ασθενών	Αριθμός Συμβάντων	
<b>Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS) ανά BICR*</b>					<b>PFS HR (95% CI)</b>
Ευνοϊκή	96	56	97	65	0,46 (0,32,0,67)
Ενδιάμεση	227	129	228	130	0,51 (0,40, 0,65)
Πτωχή	32	22	32	19	0,18 (0,08, 0,42)
<b>Συνολική Επιβίωση (OS)*</b>					<b>OS HR (95% CI)</b>
Ευνοϊκή	96	27	97	31	0,89 (0,53,1,50)
Ενδιάμεση	227	104	228	108	0,81 (0,62,1,06)
Πτωχή	32	18	32	20	0,59 (0,31,1,12)

\*Διάμεση περίοδος παρακολούθησης: 49,4 μήνες (ημερομηνία περικοπής των δεδομένων – 31 Ιουλίου 2022)

**KEYNOTE-B61: Ανοιχτού σχεδιασμού μονού σκέλους Φάσης II μελέτη**

Επιπλέον δεδομένα είναι διαθέσιμα από την ανοιχτού σχεδιασμού μονού σκέλους Φάσης II μελέτη KEYNOTE-B61 της πεμπρολιζουμάμπης (400 mg κάθε 6 εβδομάδες) σε συνδυασμό με lenvatinib (20 mg άπαξ ημερησίως) για την θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό RCC με μη διαυγοκυτταρική ιστολογία (n=158), συμπεριλαμβανομένης 59 % θηλώδους, 18 % χρωμόφοβης, 4 % μετατόπισης, 1 % μυελοειδούς, 13 % μη ταξινομημένης και 6 % άλλης. Το ORR ήταν 50,6 % (95 % CI:42,6, 58,7) και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 19,5 μήνες (95 % CI: 15,3, ΔΕ).

**KEYNOTE-564: Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την επικουρική θεραπεία ασθενών με εξαιρεμένο RCC**

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε ως επικουρική θεραπεία για το RCC στην KEYNOTE-564, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 994 ασθενείς με υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης που ορίζεται ως ο ενδιάμεσος-υψηλός ή υψηλός κίνδυνος, ή M1 χωρίς ενδείξεις νόσου (NED). Η ενδιάμεση-υψηλή κατηγορία κινδύνου περιελάμβανε: pT2 με Βαθμό 4 ή σαρκοματοειδή χαρακτηριστικά, pT3, οποιοδήποτε Βαθμού χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή (N0) ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0). Η κατηγορία υψηλού κινδύνου περιελάμβανε: pT4, οποιοδήποτε βαθμού N0 και M0, οποιοδήποτε pT, οποιοδήποτε Βαθμού με λεμφαδενική συμμετοχή και M0. Η κατηγορία M1 NED περιελάμβανε ασθενείς με μεταστατική νόσο που είχαν υποβληθεί σε πλήρη εξαίρεση πρωτογενών και μεταστατικών βλαβών. Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν υποβληθεί σε μια μερική νεφροπροστατευτική ή ριζική πλήρη νεφρεκτομή (και πλήρη εξαίρεση συμπαγούς(ών), απομονωμένης(ων), μαλακού ιστού μεταστατικής(ών) βλάβης(ών) στους M1 NED συμμετέχοντες), με αρνητικά χειρουργικά όρια  $\geq 4$  εβδομάδες πριν από τον έλεγχο κατά την εισαγωγή στην μελέτη. Η μελέτη εξείρεσε ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο ή μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Οι ασθενείς με RCC με διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα των νεφρών τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στο να λάβουν πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες (n=496) ή εικονικό φάρμακο (n=498) για έως 1 έτος μέχρι την επανεμφάνιση της νόσου ή την μη αποδεκτή τοξικότητα. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε μέσω της μεταστατικής κατάστασης (M0, M1 NED), και εντός της ομάδας M0, επιπλέον μέσω του ECOG PS (0,1), και της γεωγραφικής περιοχής (ΗΠΑ, εκτός-ΗΠΑ). Ξεκινώντας από την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε απεικόνιση κάθε 12 εβδομάδες για τα πρώτα 2 έτη, μετά κάθε 16 εβδομάδες από τον 3ο έως τον 5ο χρόνο, και έπειτα κάθε 24 εβδομάδες ετησίως.

Μεταξύ των 994 ασθενών, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία των 60 ετών (εύρος: 25 έως 84), 33 % ηλικίας 65 ή μεγαλύτερης, 71 % άρρενες και 85 % ECOG PS του 0 και 15 % ECOG PS του 1. Ενενήντα τέσσερα τοις εκατό ήταν N0, 83 % δεν είχαν σαρκοματοειδή

χαρακτηριστικά, 86 % ήταν pT2 με Βαθμό 4 ή με σαρκοματοειδή χαρακτηριστικά ή pT3, 8 % ήταν pT4 ή με λεμφαδενική συμμετοχή και 6 % ήταν M1 NED. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη και τα δημογραφικά στοιχεία ήταν γενικά συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της πεμπρολιζουμάμπης και του εικονικού φαρμάκου.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή, επιβίωση χωρίς εμφάνιση νόσου (DFS). Το κύριο δευτερεύον σημείο έκβασης ήταν η OS. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 23,9 μηνών, η μελέτη κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην DFS (HR 0,68; 95 % CI 0,53, 0,87; Τιμή-p = 0,0010) στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επικαιροποιημένα δεδομένα αποτελεσματικότητας με ένα διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 29,7 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 37 και το Σχήμα 30.

**Πίνακας 37: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-564**

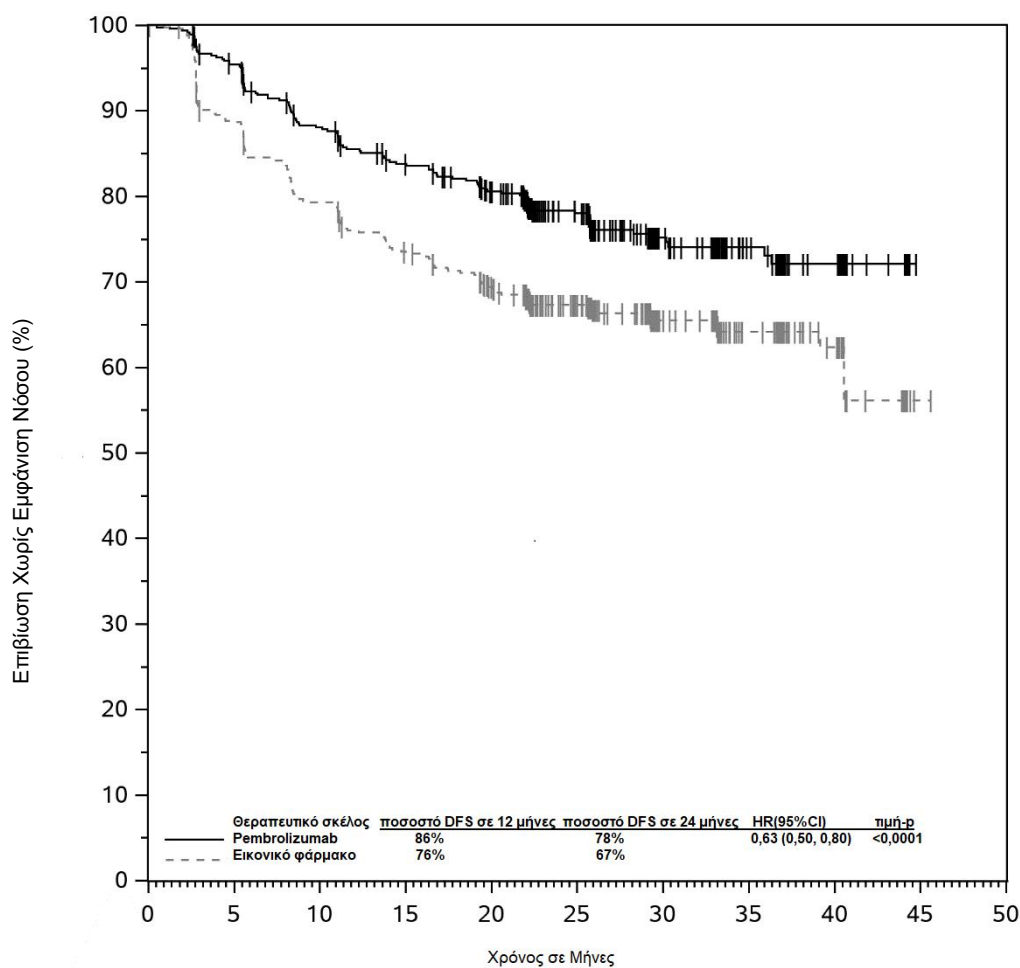
<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=496</b>	<b>Εικονικό φάρμακο  n=498</b>
<b>DFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	114 (23 %)	169 (34 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	ΔΕ	ΔΕ
Σχετικός κίνδυνος* (95% CI)	0,63 (0,50, 0,80)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	< 0,0001	

\* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>†</sup> Ονομαστική Τιμή-p με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

**Σχήμα 30: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εμφάνιση νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-564 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembrolizumab	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0
Εικονικό φάρμακο	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0

Στο χρονικό σημείο της επικαιροποιημένης ανάλυσης, ο σχετικός κίνδυνος DFS (95 % CI) ήταν 0,68 (0,52,0,89) στην υποομάδα ασθενών με M0 ενδιάμεσο-υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης, 0,60 (0,33, 1,10) στην υποομάδα ασθενών με M0-υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης, και 0,28 (0,12, 0,66) στην υποομάδα ασθενών με M1 NED. Τα δεδομένα OS δεν ήταν ακόμα ώριμα προς αξιολόγηση με 23 θανάτους στους 496 ασθενείς στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης και 43 θανάτους στους 498 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Καρκίνοι με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) ή ανεπάρκεια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων (dMMR)

Ορθοκολικός καρκίνος

KEYNOTE-177: Ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (CRC), υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-H) ή με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων (dMMR) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη μεταστατική νόσο

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε στην KEYNOTE-177, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατικό MSI-H ή dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Ο έλεγχος της κατάστασης του όγκου για MSI ή MMR (επιδιόρθωση αταίριαστων ζευγών βάσεων) πραγματοποιήθηκε τοπικά με τη χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή ανοσοϊστοχημικού (IHC) ελέγχου, αντίστοιχα. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στη μελέτη.



Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) ώστε να λάβουν είτε πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες είτε ένα από τα ακόλουθα χημειοθεραπευτικά σχήματα επιλογής του ερευνητή, χορηγούμενα ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες:

- mFOLFOX6 (οξαλιπλατίνη, leucovorin και φθοριοουρακίλη (FU)) ή mFOLFOX6 σε συνδυασμό είτε με bevacizumab είτε με cetuximab: Οξαλιπλατίνη 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (ή levoleucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>) και φθοριοουρακίλη (FU) 400 mg/m<sup>2</sup> bolus την Ημέρα 1, κατόπιν φθοριοουρακίλη (FU) 2.400 mg/m<sup>2</sup> σε διάστημα 46-48 ωρών. Το bevacizumab 5 mg/kg ΒΣ την Ημέρα 1 ή το cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> στην πρώτη έγχυση, κατόπιν 250 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως.
- FOLFIRI (ιρινοτεκάνη, leucovorin και φθοριοουρακίλη (FU)) ή FOLFIRI σε συνδυασμό είτε με bevacizumab είτε με cetuximab: Ιρινοτεκάνη 180 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> (ή levoleucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>) και φθοριοουρακίλη (FU) 400 mg/m<sup>2</sup> bolus την Ημέρα 1, κατόπιν φθοριοουρακίλη (FU) 2.400 mg/m<sup>2</sup> σε διάστημα 46-48 ωρών. Το bevacizumab 5 mg/kg ΒΣ την Ημέρα 1 ή το cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> στην πρώτη έγχυση, κατόπιν 250 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, εξέλιξη της νόσου, όπως ορίστηκε από τον ερευνητή ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη και δεν παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου θα μπορούσαν να συνεχίσουν την αγωγή για διάστημα έως και 24 μήνες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 9 εβδομάδες. Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τη χημειοθεραπεία προσφέρθηκε η δυνατότητα να λάβουν την πεμπρολιζουμάμπη κατά τη χρονική στιγμή της εξέλιξης της νόσου.

Συνολικά 307 ασθενείς εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν σε πεμπρολιζουμάμπη (n=153) ή σε χημειοθεραπεία (n=154). Τα χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 63 έτη (εύρος: 24 έως 93), το 47 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 50 % ήταν άνδρες, το 75 % ήταν Λευκοί και το 16 % ήταν Ασιατικής καταγωγής. Το 52 % και το 48 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 αντίστοιχα. Η κατάσταση μετάλλαξης ήταν: 25 % με BRAF V600E, 24 % με KRAS/NRAS. Από τους 143 ασθενείς που έλαβαν αγωγή χημειοθεραπείας, το 56 % έλαβε mFOLFOX6 με ή χωρίς bevacizumab ή cetuximab και το 44 % έλαβε FOLFIRI με ή χωρίς bevacizumab ή cetuximab.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 και η OS. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης. Η μελέτη κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS (HR 0,60, 95 % CI, 0,45, 0,80. Τιμή-p 0,0002) για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία στην προκαθορισμένη τελική ανάλυση για την PFS. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της πεμπρολιζουμάμπης και της χημειοθεραπείας στην τελική OS ανάλυση στην οποία το 60 % των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί για να λάβουν χημειοθεραπεία μεταφέρθηκαν διασταυρούμενα στο να λάβουν επακόλουθες PD-1/PD-L1 θεραπείες συμπεριλαμβανομένης της πεμπρολιζουμάμπης. Ο πίνακας 38 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας και τα Σχήματα 31 και 32 δείχνουν τις καμπύλες Kaplan-Meier για την επικαιροποιημένη PFS και την OS με βάση την τελική ανάλυση με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 38,1 μηνών (εύρος: 0,2 έως 58,7 μήνες).

**Πίνακας 38: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-177**

Καταληκτικό Σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες n=153	Χημειοθεραπεία n=154
<b>PFS*</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	86 (56%)	117 (76%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	16,5 (5,4, 38,1)	8,2 (6,1, 10,2)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,59 (0,45, 0,79)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,0001	
<b>OS<sup>§</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	62 (41%)	78 (51%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	ΔΕ (49,2, ΔΕ)	36,7 (27,6, ΔΕ)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,74 (0,53, 1,03)	
Τιμή-p <sup>§</sup>	0,0359	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR % (95% CI)	45% (37,1, 53,3)	33% (25,8, 41,1)
Πλήρης ανταπόκριση	13%	4%
Μερική ανταπόκριση	32%	29%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	ΔΕ (2,3+, 53,5+)	10,6 (2,8, 48,3+)
% με διάρκεια ≥ 24 μήνες <sup>‡</sup>	84%	34%

\* Με 12 επιπρόσθετους μήνες παρακολούθησης μετά την προκαθορισμένη τελική ανάλυση για την PFS.

<sup>†</sup> Με βάση το κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

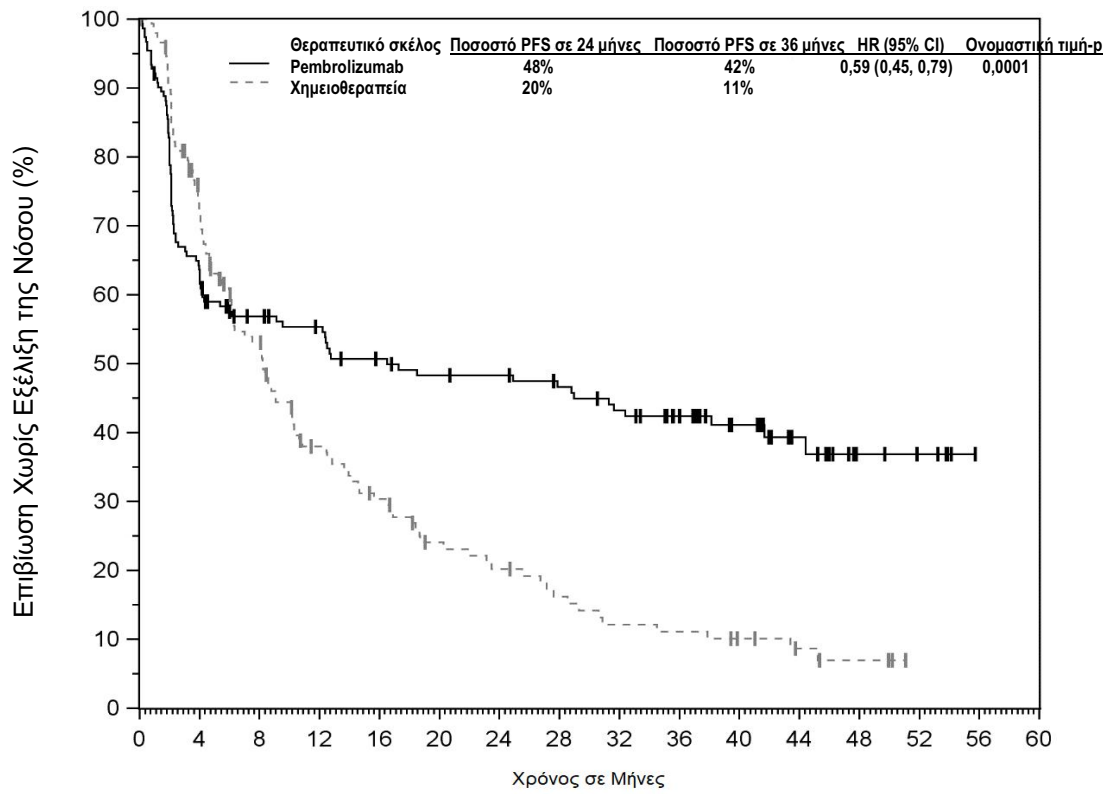
<sup>‡</sup> Η Τιμή-p είναι ονομαστική.

<sup>§</sup> Στατιστικά μη σημαντικό μετά την προσαρμογή για πολλαπλότητα

<sup>¶</sup> Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

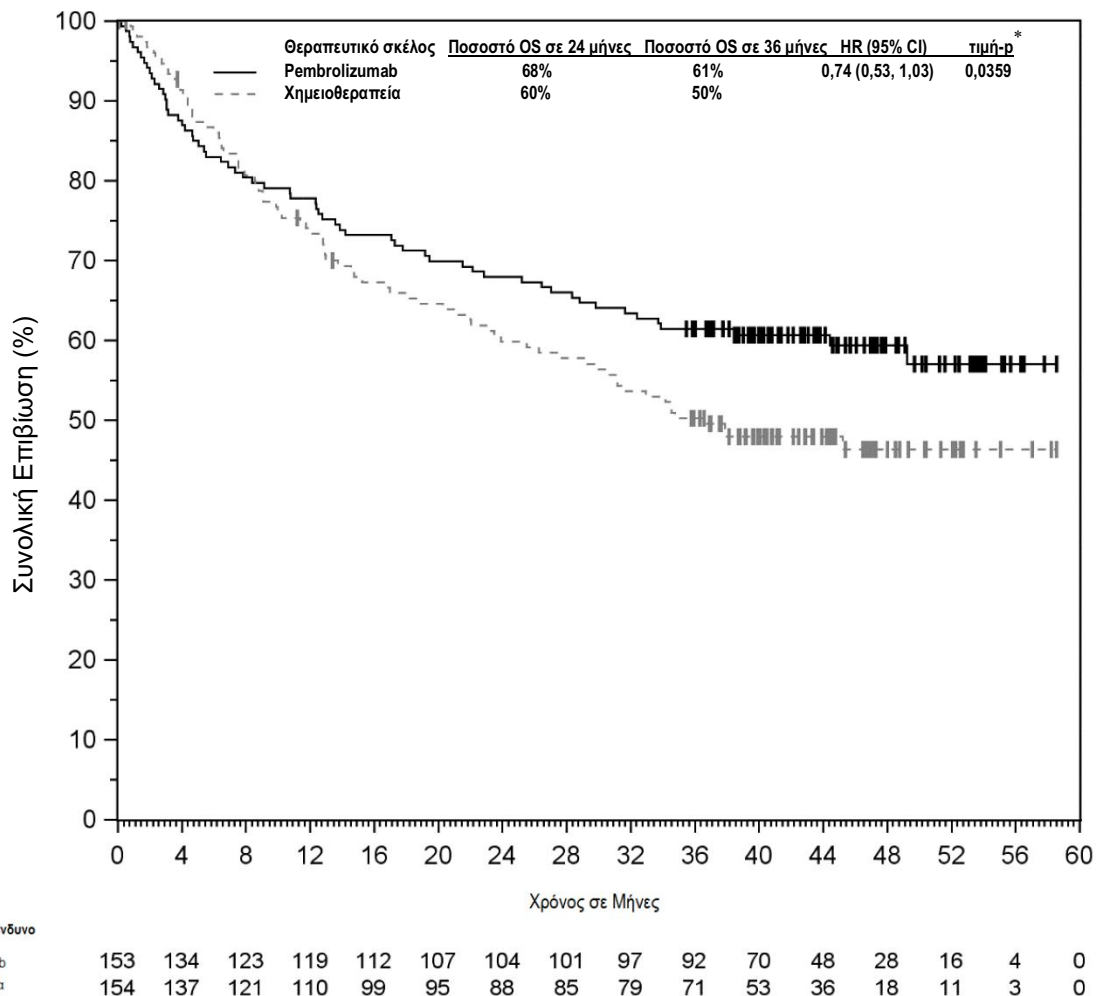
ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

**Σχήμα 31: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-177 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60
Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Χημειοθεραπεία	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

**Σχήμα 32: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-177 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



\* Στατιστικά μη σημαντικό μετά την προσαρμογή για πολλαπλότητα

KEYNOTE-164: Ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό MSI-H ή dMMR ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε στην KEYNOTE-164, μία πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού, πολλαπλών κοορτών, Φάσης II μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό MSI-H ή dMMR ορθοκολικό καρκίνο που εξερίχθη, κατόπιν προηγούμενης χημειοθεραπείας με βάση την φλουοροπυριμιδίνη σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη και/ή οξαλιπλατίνη.

Οι ασθενείς έλαβαν 200 mg πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες έως την μη αποδεκτή τοξικότητα ή την εξέλιξη της νόσου. Οι κλινικά σταθεροί ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου επιτρεπόταν να παραμείνουν σε αγωγή μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου έλαβαν θεραπεία έως και 24 μήνες (έως 35 κύκλους). Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες.

Μεταξύ των 124 ασθενών που εντάχθηκαν στην KEYNOTE-164, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 56 έτη (35 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης), 56 % άνδρες, 68 % Λευκοί, 27 % Ασιατικής καταγωγής, 41 % και 59 % είχαν βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. 12 τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταλλάξεις

BRAF και 36 % είχαν μεταλλάξεις RAS, 39 % και 34 % δεν είχαν καθοριστεί ως προς τις BRAF και RAS μεταλλάξεις, αντίστοιχα. Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν M1 νόσο και 3 % είχαν M0 νόσο (τοπικά προχωρημένη ανεγχείρητη). Εβδομήντα έξι τοις εκατό των ασθενών έλαβαν 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR όπως αξιολογήθηκε από το BICR με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης περιλάμβαναν την διάρκεια της ανταπόκρισης, την PFS και την OS. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης σε μήνες ήταν 37,3 (εύρος 0,1 έως 65,2). Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 39.

**Πίνακας 39: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-164**

Καταληκτικό Σημείο	n=124
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης*</b>	
ORR % (95 % CI)	34 % (25,6, 42,9)
Πλήρης ανταπόκριση	10 %
Μερική ανταπόκριση	24 %
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης*</b>	
Διάμεση τιμή σε μήνες (εύρος)	ΔΕ (4,4, 58,5+)
% με διάρκεια ≥ 36 μήνες <sup>#</sup>	92 %

\* Με βάση ασθενείς με μία βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

<sup>#</sup> Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

+ Υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει εξελισσόμενη νόσος έως την χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης της νόσου

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

Οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την κατάσταση BRAF ή RAS μετάλλαξης.

#### Μη-ορθοκολικοί καρκίνοι

KEYNOTE-158: Ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό MSI-H ή dMMR καρκίνο του ενδομητρίου, γαστρικό, λεπτού εντέρου ή των χοληφόρων που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης ερευνήθηκε σε 355 ασθενείς με ανεγχείρητους ή μεταστατικούς MSI-H ή dMMR μη ορθοκολικούς συμπαγείς όγκους, που εντάχθηκαν σε μία πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού, Φάσης II μελέτη (KEYNOTE-158) που συμπεριλάμβανε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, γαστρικού, λεπτού εντέρου ή χοληφόρων. Η κατάσταση MSI ή MMR (επιδιόρθωση αιτιαριστων ζευγών βάσεων) του όγκου προσδιορίστηκε προοπτικά με χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή ανοσοϊστοχημικού (IHC) ελέγχου, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες έως την μη αποδεκτή τοξικότητα ή την εξέλιξη της νόσου. Οι κλινικά σταθεροί ασθενείς με αρχικές ενδείξεις εξέλιξης της νόσου παρέμειναν σε αγωγή μέχρι να επιβεβαιωθεί η εξέλιξη της νόσου. Οι ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου έλαβαν θεραπεία έως και 24 μήνες (έως 35 κύκλους). Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες κατά την διάρκεια του πρώτου έτους, και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Μεταξύ των 83 ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 64 έτη (εύρος: 42 έως 86), 46 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 84 % Λευκοί, 6 % Ασιατικής καταγωγής και 4% Μαύροι, και με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG PS 0 (46 %) και 1 (54 %). Ενενήντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν M1 νόσο και 2 % είχαν M0 νόσο. Σαράντα επτά τοις εκατό των ασθενών έλαβαν 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Μεταξύ των 51 ασθενών με γαστρικό καρκίνο, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 67 έτη (εύρος: 41 έως 89), 57% ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 65 % άνδρες, 63 % Λευκοί, 28 % Ασιατικής καταγωγής και βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG PS 0 (45 %) και 1 (55 %). Όλοι οι ασθενείς είχαν M1 νόσο. Σαράντα πέντε τοις εκατό των ασθενών έλαβαν 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Μεταξύ των 27 ασθενών με καρκίνο του λεπτού εντέρου, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 58 έτη (εύρος: 21 έως 77), 33 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 63 % άνδρες, 81 % Λευκοί, 11 % Ασιατικής καταγωγής και βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG PS 0 (56%) και 1 (44%). Ενενήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν M1 νόσο και 4 % είχαν M0 νόσο. Τριάντα επτά τοις εκατό των ασθενών έλαβαν 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστολογία όγκου αδενοκαρκινώματος.

Μεταξύ των 22 ασθενών με καρκίνο των χοληφόρων, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν: διάμεση ηλικία 61 έτη (εύρος: 40 έως 77), 41 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 73 % άνδρες, 91 % Λευκοί, 9 % Ασιατικής καταγωγής, βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG PS 0 (45 %) και 1 (55 %), και 82 % με M1 νόσο και 18 % με M0 νόσο. Σαράντα ένα τοις εκατό των ασθενών έλαβαν 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR όπως αξιολογήθηκε από το BICR με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης περιλάμβαναν την διάρκεια της ανταπόκρισης, την PFS και την OS. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης σε μήνες ήταν 21,9 (εύρος: 1,5 έως 64,0) για τον καρκίνο του ενδομητρίου, 13,9 (εύρος: 1,1 έως 66,9) για τον γαστρικό, 29,1 (4,2 έως 67,7) για του λεπτού εντέρου και 19,4 (εύρος: 1,1 έως 60,8) για τον καρκίνο των χοληφόρων. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 40.

**Πίνακας 40: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-158**

Καταληκτικό σημείο	Ενδομητρίου n=83	Γαστρικός n=51	Λεπτού εντέρου n=27	Χοληφόρων n=22
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης*</b>				
ORR % (95 % CI)	51 % (39,4, 61,8)	37 % (24,1, 51,9)	56 % (35,3, 74,5)	41 % (20,7, 63,6)
Πλήρης ανταπόκριση	16 %	14 %	15 %	14 %
Μερική ανταπόκριση	35 %	24 %	41 %	27 %
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης*</b>				
Διάμεση τιμή σε μήνες (εύρος)	ΔΕ (2,9, 60,4+)	ΔΕ (6,2, 63,0+)	ΔΕ (3,7+, 57,3+)	30,6 (6,2, 46,0+)
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες <sup>#</sup>	85 %	90 %	93 %	89 %
% με διάρκεια ≥ 36 μήνες <sup>#</sup>	60 %	81 %	73 %	42 %

\* Με βάση ασθενείς με μία βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

<sup>#</sup> Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

+ Υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει εξελισσόμενη νόσος έως την χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης της νόσου

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε

### Καρκίνωμα του οισοφάγου

KEYNOTE-590: Ελεγχόμενη μελέτη συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με καρκίνωμα του οισοφάγου που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ερευνήθηκε στην KEYNOTE-590, μία πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνωμα του οισοφάγου ή καρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ) (Τύπου I κατά Siewert). Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο, με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή ή ασθενείς με γνωστό HER-2 θετικό αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ), δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στη μελέτη. Η διαστρωμάτωση της τυχαίοποίησης έγινε με βάση τον ιστολογικό τύπο του όγκου (καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων έναντι αδενοκαρκινώματος), την γεωγραφική περιοχή (Ασία έναντι εκτός Ασίας) και την βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg την Ημέρα 1 κάθε κύκλου τριών-εβδομάδων σε συνδυασμό με σισπλατίνη 80 mg/m<sup>2</sup> IV την Ημέρα 1 κάθε κύκλου τριών-εβδομάδων για έως και έξι κύκλους και 5-φθοριουρακίλη (5-FU) 800 mg/m<sup>2</sup> IV κάθε μέρα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 5 κάθε κύκλου τριών-εβδομάδων ή σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για την χορήγηση της 5-FU.
- Εικονικό φάρμακο την Ημέρα 1 κάθε κύκλου τριών-εβδομάδων σε συνδυασμό με σισπλατίνη 80 mg/m<sup>2</sup> IV την Ημέρα 1 κάθε κύκλου τριών-εβδομάδων για έως και έξι κύκλους και 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup> IV κάθε μέρα από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 5 κάθε κύκλου τριών-εβδομάδων ή σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για την χορήγηση της 5-FU.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη ή χημειοθεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 24 μηνών. Στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην πεμπρολιζουμάμπη επιτράπηκε να συνεχίσουν την αγωγή και πέρα από την πρώτη προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1 εξέλιξη της νόσου, εάν ήταν κλινικά σταθεροί, μέχρις ότου τα πρώτα ακτινολογικά ευρήματα εξέλιξης της νόσου επιβεβαιώνονταν τουλάχιστον 4 εβδομάδες αργότερα με επανάληψη του απεικονιστικού ελέγχου. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 9 εβδομάδες.

Από τους 749 ασθενείς στην KEYNOTE-590, οι 383 (51 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  10 με βάση τον ανοσοϊστοχημικό (IHC) έλεγχο με το 22C3 pharmDx™ Kit του PD-L1. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των 383 ασθενών ήταν: διάμεση ηλικία 63 έτη (εύρος: 28 έως 89), το 41 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 82 % ήταν άνδρες, το 34% ήταν Λευκοί και το 56 % ήταν Ασιατικής καταγωγής, το 43 % και 57 % είχε βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 και 1 αντίστοιχα. Ποσοστό ενενήντα τρία τοις εκατό είχε νόσο M1. Ποσοστό εβδομήντα πέντε τοις εκατό είχε ιστολογικό τύπο όγκου, καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων και το 25 % είχε αδενοκαρκίνωμα.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS όπως εκτιμήθηκαν από τον ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1 στον πλακώδη κυτταρικό ιστολογικό τύπο, με CPS  $\geq$  10 και σε όλους τους ασθενείς. Η μελέτη επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS και της PFS σε όλους τους προκαθορισμένους πληθυσμούς της μελέτης. Σε όλους τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία το HR της OS ήταν 0,73 (95% CI 0,62-0,86) και το HR της PFS ήταν 0,65 (95% CI 0,55-0,76). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, όπως εκτιμήθηκαν από τον ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1. Ο πίνακας 41 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας από την προκαθορισμένη ανάλυση σε ασθενείς, των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  10 στην KEYNOTE-590 που διεξάχθηκαν σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 13,5 μηνών (εύρος: 0,5 έως 32,7 μήνες). Η καμπύλη Kaplan-Meier για την OS και την PFS παρουσιάζεται στα σχήματα 33 και 34.

**Πίνακας 41: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για την πεμπρολιζουμάμπη μαζί με χημειοθεραπεία στην KEYNOTE-590 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 10)**

Καταληκτικό Σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη Χημειοθεραπεία Σισπλατίνης 5-FU n=186	Καθιερωμένη Θεραπεία*  n=197
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες <sup>†</sup> (95% CI)	13,5 (11,1, 15,6)	9,4 (8,0, 10,7)
Σχετικός κίνδυνος <sup>‡</sup> (95% CI)	0,62 (0,49, 0,78)	
Τιμή-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>¶</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες <sup>†</sup> (95% CI)	7,5 (6,2, 8,2)	5,5 (4,3, 6,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>‡</sup> (95% CI)	0,51 (0,41, 0,65)	
Τιμή-p <sup>§</sup>	< 0,0001	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>¶</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	51,1 (43,7, 58,5)	26,9 (20,8, 33,7)
Πλήρης ανταπόκριση	5,9%	2,5%
Μερική ανταπόκριση	45,2%	24,4%
Τιμή-p <sup>#</sup>	< 0,0001	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>¶, b</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	10,4 (1,9, 28,9+)	5,6 (1,5+, 25,0+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες <sup>†</sup>	80,2%	47,7%
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες <sup>†</sup>	43,7%	23,2%
% με διάρκεια ≥ 18 μήνες <sup>†</sup>	33,4%	10,4%

\* Σισπλατίνη και 5-φθοριουρακίλη (5-FU)

† Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

‡ Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

§ Μονομερής Τιμή-p με βάση το log-rank test όπως διαστρωματοποιήθηκε με βάση τη γεωγραφική περιοχή (Ασία έναντι του Υπόλοιπου Κόσμου) και με βάση τον ιστολογικό τύπο του όγκου (Αδενοκαρκίνωμα έναντι Πλακώδους Κυτταρικού Καρκινώματος) και με βάση την βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG (0 έναντι 1)

¶ Εκτιμήθηκε από τον ερευνητή χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

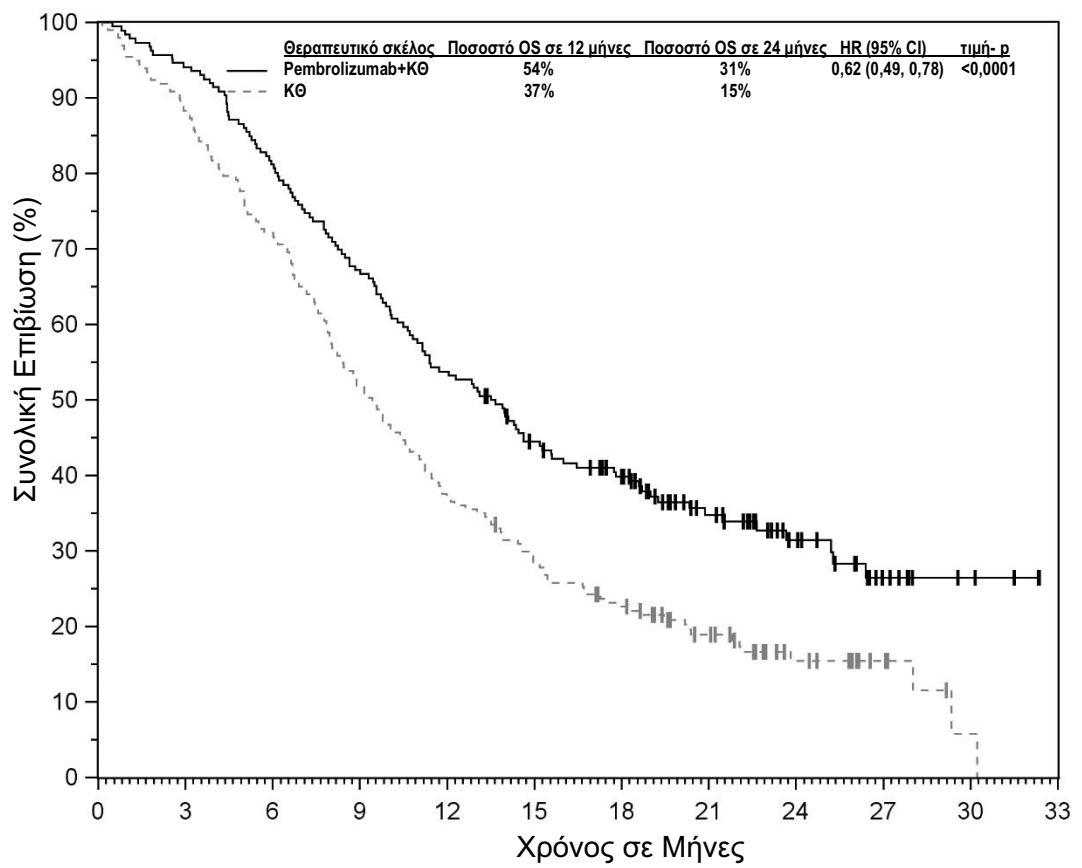
# Μονομερής τιμή-p για τον έλεγχο. H0: διαφορά σε % = 0 έναντι H1: διαφορά σε % > 0

b Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση.

Συνολικά 32 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών με PD-L1 με CPS ≥ 10 εντάχθηκαν στην KEYNOTE-590 (18 στην συνδυαστική αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και 14 στο σκέλος ελέγχου). Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία είναι πολύ περιορισμένα σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

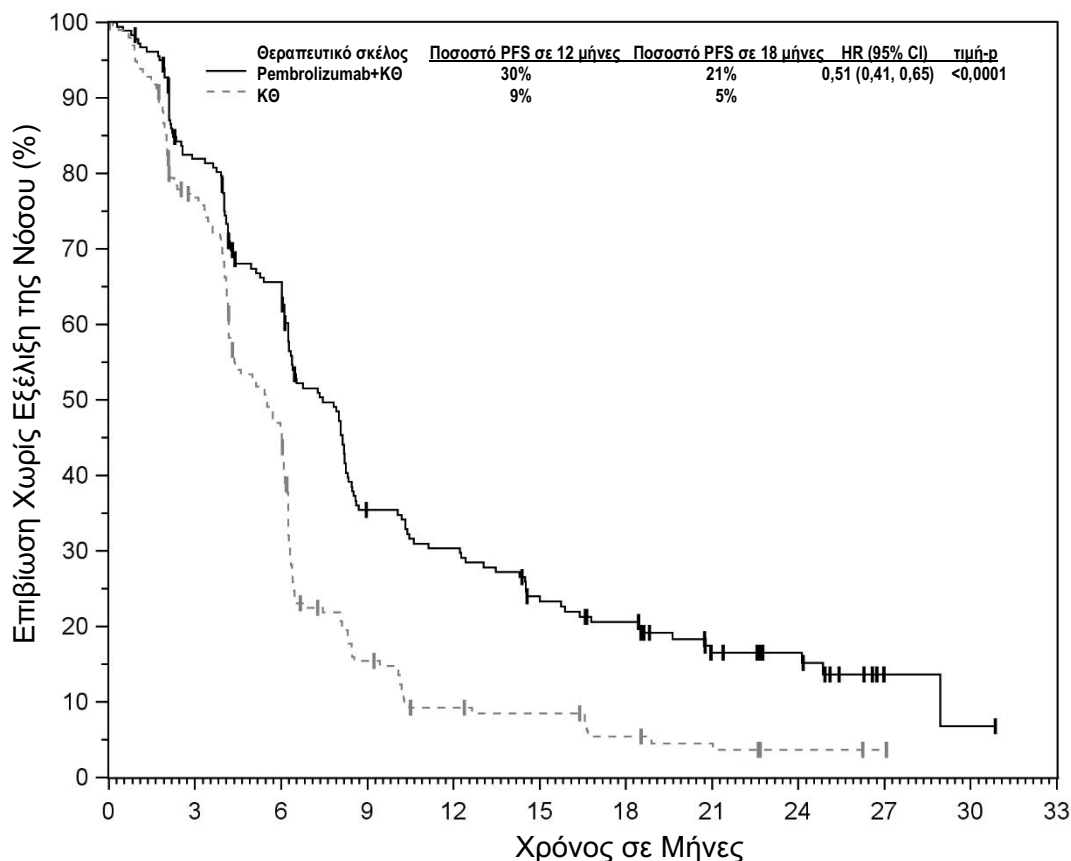


**Σχήμα 33: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-590 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 10)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab+KΘ	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
KΘ	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

**Σχήμα 34: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-590 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 10)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab+KΘ	186	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0
KΘ	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0

### Τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού

#### KEYNOTE-522: Ελεγχόμενη μελέτη νεοεπικουρικής και επικουρικής αγωγής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδη, ή πρώιμου σταδίου τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ως νεοεπικουρική αγωγή και στην συνέχεια ως μονοθεραπεία ως επικουρική αγωγή μετά από χειρουργική επέμβαση διερευνήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη KEYNOTE-522. Εάν ενδεικνυόταν, οι ασθενείς έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία πριν ή ταυτόχρονα με την επικουρική πεμπρολιζουμάμπη ή το εικονικό φάρμακο. Τα κύρια κριτήρια ένταξης για αυτή την μελέτη ήταν ο τοπικά προχωρημένος, φλεγμονώδης, ή πρώιμου σταδίου TNBC σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής (μέγεθος όγκου > 1 cm αλλά ≤ 2 cm σε διάμετρο με λεμφαδενική συμμετοχή ή μέγεθος όγκου > 2 cm σε διάμετρο ανεξαρτήτως λεμφαδενικής συμμετοχής), ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή ή με μία ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στη μελέτη. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε μέσω της κατάστασης των λεμφαδένων (θετικοί έναντι αρνητικοί), του μεγέθους του όγκου (T1/T2 έναντι T3/T4), και της επιλογής της καρβοπλατίνης (δόση κάθε 3 εβδομάδες έναντι εβδομαδιαίας δόσης). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) ώστε να λάβουν είτε πεμπρολιζουμάμπη είτε εικονικό φάρμακο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης:

- Τέσσερις κύκλους νεοεπικουρικής πεμπρολιζουμάμπης 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή εικονικού φαρμάκου την Ημέρα 1 των κύκλων 1-4 του θεραπευτικού σχήματος σε συνδυασμό με:
  - Καρβοπλατίνα
    - AUC 5 mg/ml/min κάθε 3 εβδομάδες την Ημέρα 1 των κύκλων 1-4 θεραπευτικού σχήματος  
ή AUC 1,5 mg/ml/min κάθε εβδομάδα την Ημέρα 1, 8, και 15 των κύκλων 1-4 του θεραπευτικού σχήματος **και**
  - Πακλιταξέλη 80 mg/m<sup>2</sup> κάθε εβδομάδα την Ημέρα 1, 8, και 15 των κύκλων 1-4 του θεραπευτικού σχήματος
- Ακολουθούμενους από τέσσερις επιπρόσθετους κύκλους νεοεπικουρικής πεμπρολιζουμάμπης 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή εικονικού φαρμάκου την Ημέρα 1 των κύκλων 5-8 του θεραπευτικού σχήματος σε συνδυασμό με:
  - Δοξορουβικίνη 60 mg/m<sup>2</sup> ή επιρουβικίνη 90 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες την Ημέρα 1 των κύκλων 5-8 του θεραπευτικού σχήματος **και**
  - Κυκλοφωσφαμίδη 600 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες την Ημέρα 1 των κύκλων 5-8 του θεραπευτικού σχήματος
- Έπειτα από χειρουργική επέμβαση, 9 κύκλοι επικουρικής πεμπρολιζουμάμπης 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή εικονικού φαρμάκου χορηγήθηκαν.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο συνεχίστηκε έως την ολοκλήρωση της αγωγής (17 κύκλοι), την εξέλιξη της νόσου που αποκλείει οριστική χειρουργική επέμβαση, την υποτροπή της νόσου στην επικουρική φάση ή την μη αποδεκτή τοξικότητα.

Ένα σύνολο 1.174 ασθενών τυχαιοποιήθηκε. Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν: διάμεση ηλικία 49 έτη (εύρος: 22 έως 80), 11% ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 99,9% γυναίκες, 64% Λευκές, 20% Ασιατικής καταγωγής, 5% Μαύρες, και 2% Ινδιάνες Αμερικής ή Ιθαγενείς Αλάσκας. Η βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (87 %) ή 1 (13 %), 56 % ήταν σε προ-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και 44 % ήταν σε μετα-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση. 7 % ήταν με πρωτογενή Όγκο 1 (T1), 68 % T2, 19 % T3, και 7 % T4. 49% ήταν με λεμφαδενική συμμετοχή 0 (N0), 40 % N1, 11 %N2, και 0,2 %N3. 1,4 % των ασθενών είχαν φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού, 75 % των ασθενών ήταν συνολικά Σταδίου II και 25 % ήταν Σταδίου III.

Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό πλήρους παθολογικής ανταπόκρισης (pCR) και η επιβίωση ελεύθερη συμβάντος (EFS). Το pCR ορίστηκε ως η απουσία διηθητικού καρκίνου στον μαστό και τους λεμφαδένες (ypT0/Tis ypN0) και αξιολογήθηκε από τον τυφλοποιημένο τοπικό παθολόγο την χρονική στιγμή της οριστικής χειρουργικής επέμβασης. Η EFS ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα συμβάντα: εξέλιξη της νόσου που αποκλείει την οριστική χειρουργική επέμβαση, τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή, δεύτερη πρωτογενής κακοήθεια ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας. Η μελέτη επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στη διαφορά ποσοστού της pCR στην προκαθορισμένη πρωτεύουσα ανάλυση της (n=602), τα ποσοστά pCR ήταν 64,8 % (95 %CI: 59,9 %, 69,5 %) στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης και 51,2 % (95% CI: 44,1 %, 58,3 %) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, με μία διαφορά μεταξύ των δύο αγωγών της τάξης του 13,6 % (95 % CI: 5,4%, 21,8 %; Τιμή-p 0,00055). Η μελέτη επίσης επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην EFS στην προκαθορισμένη ανάλυσή της. Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS. Στο χρονικό διάστημα της EFS ανάλυσης τα αποτελέσματα της OS δεν ήταν ακόμα ώριμα προς αξιολόγηση (45% των απαιτούμενων συμβάντων για την τελική ανάλυση). Κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, η διάμεση περίοδος παρακολούθησης για όλους τους ασθενείς ήταν 37,8 μήνες (εύρος: 2,7-48 μήνες). Ο πίνακας 42 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας από τις προκαθορισμένες αναλύσεις. Η καμπύλη Kaplan-Meier για την EFS και την OS παρουσιάζονται στα Σχήματα 35 και 36.

**Πίνακας 42: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-522**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη με Χημειοθεραπεία/Πεμπρολιζουμάμπη	Εικονικό με Χημειοθεραπεία/Εικονικό φάρμακο
<b>pCR (ypT0/Tis ypN0)*</b>	<b>n=669</b>	<b>n=333</b>
Αριθμός ασθενών με pCR	428	182
Ποσοστό pCR (%) (95% CI)	64,0 (60,2, 67,6)	54,7 (49,1, 60,1)
Εκτίμηση διαφοράς (%)αγωγής (95% CI)†	9,2 (2,8, 15,6)	
Τιμή-p‡	0,00221	
<b>EFS§</b>	<b>n=784</b>	<b>n=390</b>
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	123 (15,7%)	93 (23,8%)
Ποσοστό EFS 24 μηνών (95% CI)	87,8 (85,3, 89,9)	81,0 (76,8, 84,6)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)¶	0,63 (0,48, 0,82)	
Τιμή-p#	0,00031	
<b>OS<sup>p</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	80 (10,2%)	55 (14,1%)
Ποσοστό OS 24 μηνών (95% CI)	92,3 (90,2, 94,0)	91,0 (87,7, 93,5)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)¶	0,72 (0,51, 1,02)	

\* Με βάση την προκαθορισμένη pCR τελική ανάλυση (σε σύγκριση με ένα επίπεδο σημαντικότητας του 0,0028)

† Με βάση την μέθοδο Miettinen και Nurminen όπως διαστρωματοποιήθηκε, σύμφωνα με την κατάσταση των λεμφαδένων, το μέγεθος όγκου, και την επιλογή καρβοπλατίνης

‡ Μονομερής τιμή-p για δοκιμή. H0: διαφορά σε % = 0 έναντι H1: διαφορά σε % > 0

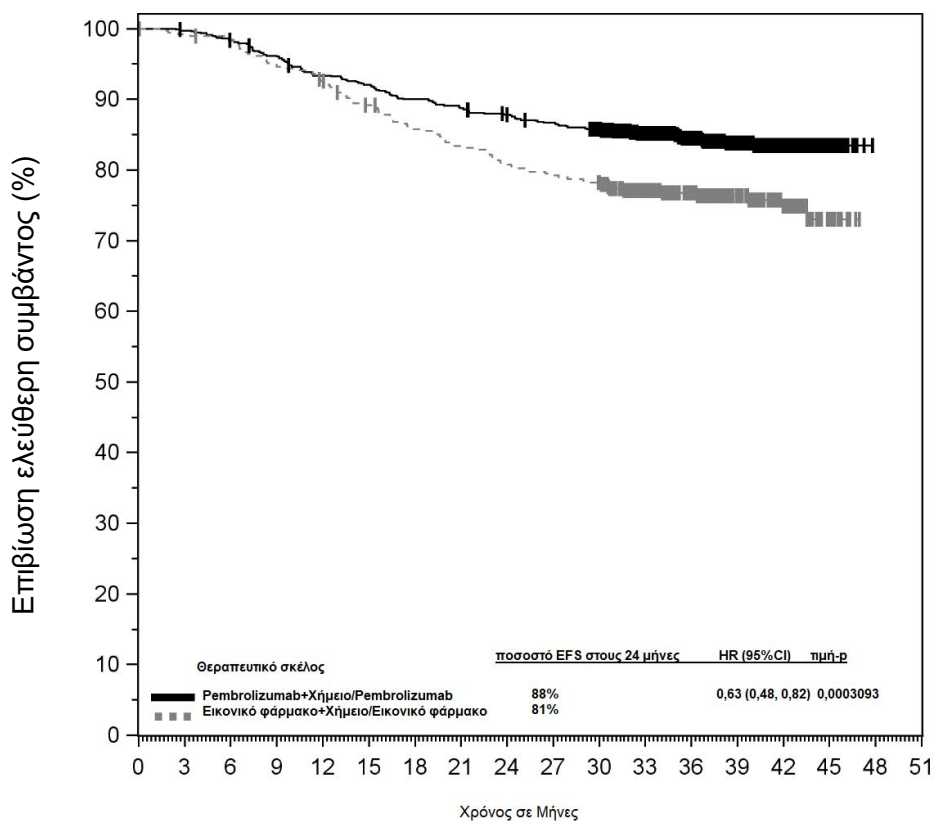
§ Με βάση μία προκαθορισμένη EFS ενδιάμεση ανάλυση (σε σύγκριση με ένα επίπεδο σημαντικότητας του 0,0052)

¶ Με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox με την μέθοδο Efron διαχείρισης δεσμού με την αγωγή ως συμμεταβλητή όπως διαστρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την κατάσταση των λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, και την επιλογή καρβοπλατίνης

# Μονομερής Τιμή-p-με βάση το log rank test όπως διαστρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την κατάσταση λεμφαδένων, το μέγεθος όγκου, και την επιλογή καρβοπλατίνης

<sup>p</sup> Τα δεδομένα OS στην ενδιάμεση ανάλυση δεν πληρούσαν το προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας του 0,00085861 για την στατιστική σημαντικότητα.

**Σχήμα 35: Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση ελεύθερη συμβάντος ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-522 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**

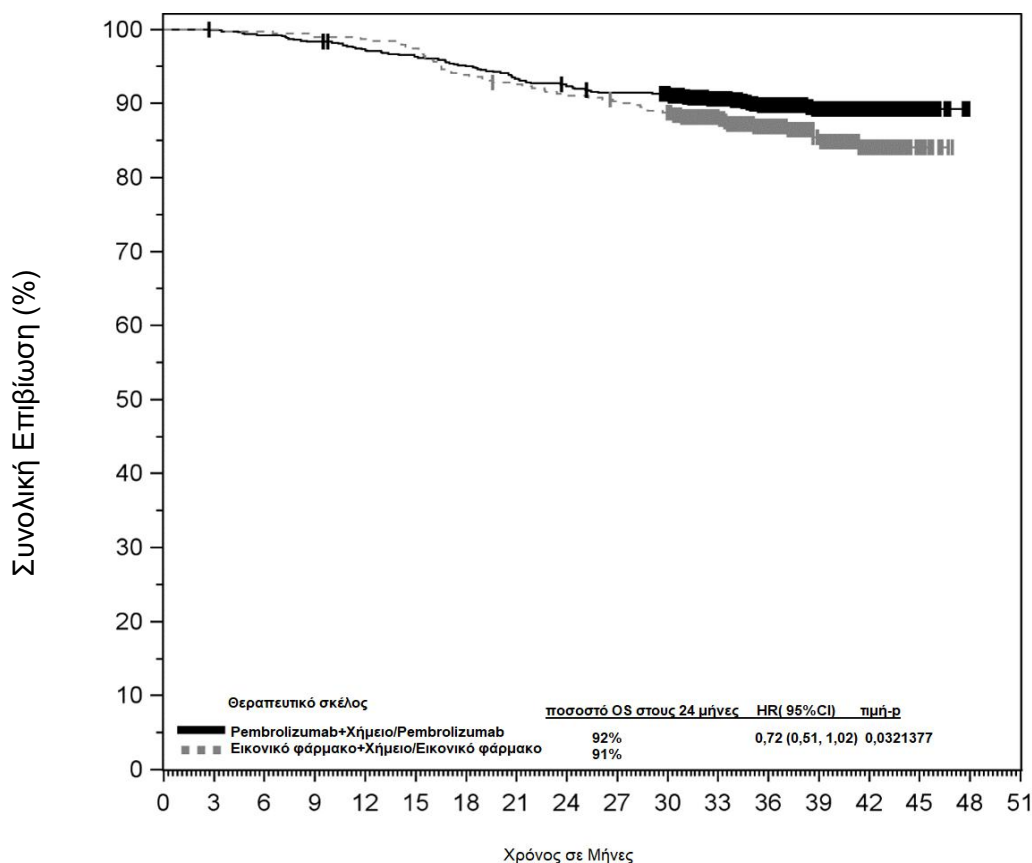


Αριθμός σε Κίνδυνο

Pembrolizumab+Χήμειο/Pembrolizumab:  
Εικονικό φάρμακο+Χήμειο/Pembrolizumab:

784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

**Σχήμα 36: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στη KEYNOTE-522 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	Χρόνος σε Μήνες																	
Pembrolizumab+Χήμειο/Pembrolizumab	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Εικονικό φάρμακο+Χήμειο/Εικονικό φάρμακο	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

**KEYNOTE-355: Ελεγχόμενη μελέτη συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με TNBC που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη μεταστατική νόσο**

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων ή γεμισιαβίνη και καρβοπλατίνη ερευνήθηκε στην KEYNOTE-355, μία τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν ο τοπικά υποτροπιάζων, ανεγχείρητος ή μεταστατικός TNBC, ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο, για τον οποίο δεν είχε ληφθεί προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία στο προχωρημένο στάδιο. Οι ασθενείς με ενεργή αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός διαστήματος 2 ετών από την αγωγή ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν. Η διαστρωμάτωση της τυχαίοποίησης έγινε με βάση την αγωγή χημειοθεραπείας (πακλιταξέλη ή πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων έναντι της γεμισιαβίνης και καρβοπλατίνης), την έκφραση του PD-L1 στον όγκο (CPS  $\geq$  1 έναντι CPS < 1) και την προηγούμενη αγωγή με ίδιας κατηγορίας χημειοθεραπεία στην εισαγωγική αγωγή (ναι έναντι όχι). Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν (2:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 28 ημέρες ή πακλιταξέλη 90 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 28 ημέρες ή γεμισιαβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> και καρβοπλατίνη με AUC 2 mg/ml/min τις Ημέρες 1 και 8 κάθε 21 ημέρες.

- Εικονικό φάρμακο την Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκωματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων 100 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 28 ημέρες ή πακλιταξέλη 90 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 28 ημέρες ή γεμισιταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> και καρβοπλατίνη με AUC 2 mg/ml/min τις Ημέρες 1 και 8 κάθε 21 ημέρες.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο, και στις δύο περιπτώσεις σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1 εξέλιξη της νόσου, όπως αυτή ορίστηκε από τον ερευνητή, μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή μέχρι ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 24 μηνών. Η χημειοθεραπεία θα μπορούσε να συνεχιστεί με βάση την καθιερωμένη θεραπεία. Η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST εξέλιξη της νόσου εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και προέκυπτε κλινικό όφελος, όπως αυτό προσδιορίστηκε από τον ερευνητή. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν τις Εβδομάδες 8, 16 και 24, στη συνέχεια κάθε 9 εβδομάδες για τον πρώτο χρόνο και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Από τους 847 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην KEYNOTE-355, οι 636 (75 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  1 και οι 323 (38 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  10 με βάση τον IHC έλεγχο του PD-L1 με το 22C3 pharmDx™ Kit. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των 323 ασθενών με έκφραση του PD-L1 στον όγκο με CPS  $\geq$  10 περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 53 έτη (εύρος: 22 έως 83), το 20 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 100 % ήταν γυναίκες, το 69% ήταν Λευκές, το 20 % ήταν Ασιατικής καταγωγής και το 5 % ήταν Μαύρες, η βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (61 %) και 1 (39 %), το 67 % ήταν μετεμμηνοπαυσιακές, το 3 % είχε ιστορικό εγκεφαλικών μεταστάσεων και το 20 % ήταν ελεύθερο νόσου για χρονικό διάστημα < 12 μηνών.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 και η OS. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση (HR 0,65, 95% CI 0,49, 0,86, τιμή-p 0,0012) και της OS στην τελική ανάλυση σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο με CPS  $\geq$  10 που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ο πίνακας 43 συνοψίζει τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας και τα Σχήματα 37 και 38 παρουσιάζουν τις καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS, με βάση την τελική ανάλυση με διάμεση περίοδο παρακολούθησης 20,2 μήνες (εύρος: 0,3 έως 53,1 μήνες), σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 στον όγκο με CPS  $\geq$  10.

**Πίνακας 43: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς της KEYNOTE-355 με CPS  $\geq$  10**

Καταληκτικό Σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη με χημειοθεραπεία* n=220	Εικονικό φάρμακο με χημειοθεραπεία* n=103
<b>PFS<sup>†</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	144 (65%)	81 (79%)
Σχετικός κίνδυνος <sup>‡</sup> (95% CI)	0,66 (0,50, 0,88)	
Τιμή-p <sup>§</sup>	0,0018	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	9,7 (7,6, 11,3)	5,6 (5,3, 7,5)
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	155 (70%)	84 (82%)
Σχετικός κίνδυνος <sup>‡</sup> (95% CI)	0,73 (0,55, 0,95)	
Τιμή-p <sup>¶</sup>	0,0093	
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	23,0 (19,0, 26,3)	16,1 (12,6, 18,8)
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>†</sup></b>		
ORR % (95% CI)	53% (46, 59)	41% (31, 51)
Πλήρης ανταπόκριση	17%	14%
Μερική ανταπόκριση	35%	27%
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>†</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	12,8 (1,6+, 45,9+)	7,3 (1,5, 46,6+)
% με διάρκεια $\geq$ 6 μήνες <sup>#</sup>	82%	60%
% με διάρκεια $\geq$ 12 μήνες <sup>#</sup>	56%	38%

\* Χημειοθεραπεία: πακλιταξέλη, πακλιταξέλη συνδεδεμένη με λευκοματίνη υπό μορφή νανοσωματιδίων ή γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη

<sup>†</sup> Εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1

<sup>‡</sup> Με βάση το κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων με τη μέθοδο Efron στη διαχείριση ισότιμων παρατηρήσεων με την αγωγή ως μια συμμεταβλητή που διαστρωματοποιήθηκε με βάση τη χημειοθεραπεία στη μελέτη (ταξάνη έναντι γεμισταβίνης και καρβοπλατίνης) και με βάση προηγούμενη θεραπεία με ίδια κατηγορίας χημειοθεραπεία στην εισαγωγική αγωγή (ναι έναντι όχι)

<sup>§</sup> Ονομαστική τιμή-p με βάση το log-rank test όπως διαστρωματοποιήθηκε με βάση τη χημειοθεραπεία στη μελέτη (ταξάνη έναντι γεμισταβίνης και καρβοπλατίνης) και με βάση προηγούμενη θεραπεία με ίδια κατηγορίας χημειοθεραπεία στην εισαγωγική αγωγή (ναι έναντι όχι). Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση της PFS (διάμεση περίοδος παρακολούθησης 19,2 μήνες), επιτεύχθηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή για την PFS συγκρίνοντας την πεμπρολιζουμάμπη/χημειοθεραπεία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο/χημειοθεραπεία τιμή-p 0,0012.

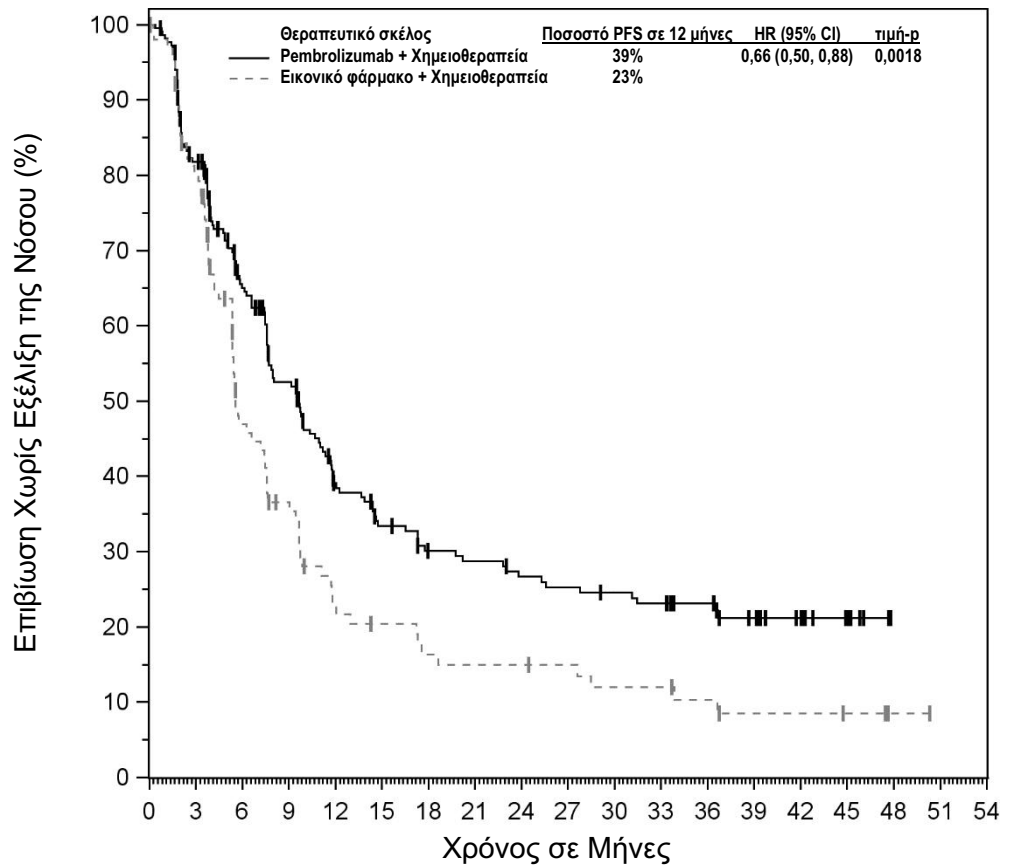
<sup>¶</sup> Μονομερής Τιμή-p με βάση το log-rank test όπως διαστρωματοποιήθηκε με βάση τη χημειοθεραπεία στη μελέτη (ταξάνη έναντι γεμισταβίνης και καρβοπλατίνης) και με βάση προηγούμενη θεραπεία με ίδια κατηγορίας χημειοθεραπεία στην εισαγωγική αγωγή (ναι έναντι όχι). Τα αποτελέσματα της OS πληρούσαν το προκαθορισμένο όριο του 0,0113 για να θεωρηθεί η αποτελεσματικότητα στατιστικά σημαντική.

<sup>#</sup> Με βάση τη μέθοδο γινομένου-ορίου (Kaplan-Meier) για περικεκομμένα δεδομένα

<sup>+</sup> Δηλώνει ότι δεν υπάρχει πρόοδος νόσου κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησής της νόσου.

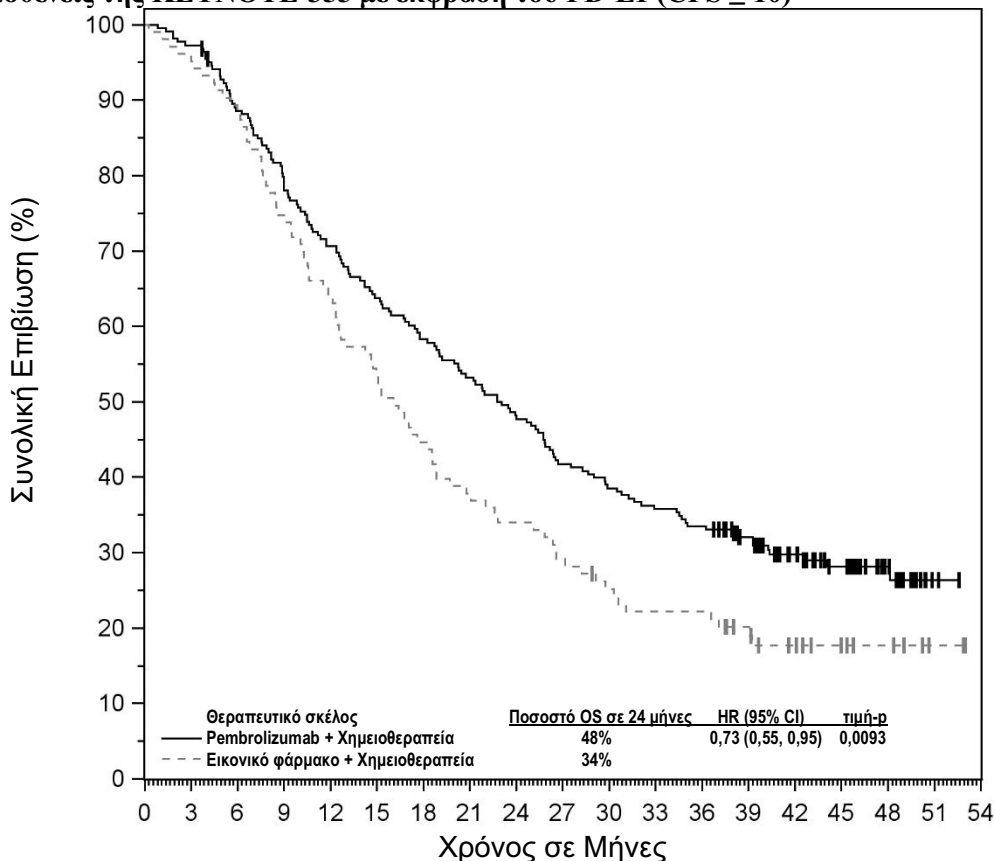


**Σχήμα 37: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος σε ασθενείς της KEYNOTE-355 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 10)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumab + Χημειοθεραπεία	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Εικονικό φάρμακο + Χημειοθεραπεία	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

**Σχήμα 38: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος σε ασθενείς της KEYNOTE-355 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 10)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumab + Χημειοθεραπεία	220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
Εικονικό φάρμακο + Χημειοθεραπεία	103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

### Καρκίνωμα του ενδομητρίου

#### KEYNOTE-775: Ελεγχόμενη μελέτη αγωγής συνδυασμού σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα του ενδομητρίου (EC) που είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με συστηματική χημειοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με το lenvatinib ερευνήθηκε στην KEYNOTE-775, μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη που διεξάχθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο EC, οι οποίες είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή με τουλάχιστον ένα σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της νεοεπικουρικής και επικουρικής θεραπείας. Οι συμμετέχουσες μπορούσαν να είχαν λάβει συνολικά μέχρι 2 θεραπείες που περιείχαν πλατίνα, αρκεί η μία θεραπεία να είχε χορηγηθεί στην νεοεπικουρική ή επικουρική θεραπεία. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με σάρκωμα ενδομητρίου, με καρκινοσάρκωμα, με προϋπάρχον Βαθμού  $\geq 3$  συρίγγιο, με μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση ( $> 150/90$  mmHg), με σημαντική καρδιαγγειακή δυσλειτουργία ή συμβάν εντός διαστήματος 12 μηνών ή ασθενείς οι οποίες είχαν ενεργή αυτοάνοση νόσο ή με ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την κατάσταση MMR του όγκου (dMMR [ανεπάρκεια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων] ή pMMR [επάρκεια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων]) με τη χρήση ενός επικυρωμένου ανοσοϊστοχημικού (IHC) ελέγχου. Η pMMR ομάδα διαστρωματοποιήθηκε περαιτέρω με βάση την βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG, τη γεωγραφική περιοχή και το ιστορικό ακτινοθεραπείας πυέλου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη:

- πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με lenvatinib 20 mg από του στόματος μία φορά ημερησίως.

- αγωγή επιλογής του ερευνητή που αποτελούνταν είτε από δοξορουβικίνη 60 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες, είτε από πακλιταξέλη 80 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, 3 εβδομάδες λήψη της αγωγής/1 εβδομάδα διακοπή.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και lenvatinib συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1 εξέλιξη της νόσου όπως επιβεβαιώθηκε μέσω BICR, μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή για την πεμπρολιζουμάμπη μέχρι ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση της αγωγής της μελέτης επιτράπηκε και πέρα από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST εξέλιξη της νόσου, εάν ο θεράπων ερευνητής θεωρούσε ότι προέκυπτε κλινικό όφελος για την ασθενή και η αγωγή ήταν ανεκτή. Ένα σύνολο 121/411 (29 %) των ασθενών που έλαβαν την αγωγή της πεμπρολιζουμάμπης και του lenvatinib συνέχισε την αγωγή της μελέτης και μετά από την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας μετά την εξέλιξη της νόσου ήταν 2,8 μήνες. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 8 εβδομάδες.

Συνολικά 827 ασθενείς εντάχθηκαν και τυχαιοποιήθηκαν σε πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με lenvatinib (n=411) ή σε αγωγή επιλογής του ερευνητή, δοξορουβικίνη (n=306) ή πακλιταξέλη (n=110). Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των ασθενών ήταν: διάμεση ηλικία 65 έτη (εύρος: 30 έως 86), το 50 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, το 61 % ήταν Λευκές, το 21 % ήταν Ασιατικής καταγωγής, το 4 % ήταν Μαύρες ασθενείς. Η βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG ήταν 0 (59 %) ή 1 (41 %) και το 84 % με pMMR κατάσταση όγκου και το 16 % με dMMR κατάσταση όγκου. Οι ιστολογικοί υποτύποι ήταν ενδομητριοειδές καρκίνωμα (60 %), οροθηλώδες (26 %), διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα (6 %), μικτό (5 %) και άλλο (3 %). Όλες και οι 827 ασθενείς έλαβαν προηγούμενη συστηματική θεραπεία για EC: το 69 % έλαβε μία, το 28 % έλαβε δύο και το 3 % έλαβε τρεις ή περισσότερες προηγούμενες συστηματικές θεραπείες. Το 37 % των ασθενών έλαβε μόνο προηγούμενη νεοεπικουρική ή επικουρική θεραπεία.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS (όπως εκτιμήθηκαν μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1). Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το ORR όπως εκτιμήθηκε μέσω της BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, με μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 11,4 μηνών (εύρος: 0,3 έως 26,9 μήνες), η μελέτη κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS και στην PFS. Η προκαθορισμένη τελική OS ανάλυση με μία διάρκεια επιπρόσθετης παρακολούθησης περίπου 16 μηνών από την ενδιάμεση ανάλυση (συνολικά διάμεση περίοδος παρακολούθησης των 14,7 μηνών [εύρος: 0,3 έως 43,0 μήνες]) πραγματοποιήθηκε χωρίς προσαρμογή πολλαπλότητας. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά υποομάδα MMR ήταν σε συμφωνία με τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης. Τα αποτελέσματα της PFS, ORR και της διάρκειας ανταπόκρισης στην ενδιάμεση ανάλυση και τα αποτελέσματα της OS στην τελική ανάλυση συνοψίζονται στον Πίνακα 44, οι καμπύλες Kaplan-Meier της τελικής OS και των ενδιάμεσων PFS αναλύσεων παρουσιάζονται στα Σχήματα 39 και 40, αντίστοιχα.

**Πίνακας 44: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-775**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες Lenvatinib n=411	Χημειοθεραπεία*  n=416
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	276 (67%)	392 (79%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	18,7 (15,6, 21,3)	11,9 (10,7, 13,3)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,65 (0,55, 0,77)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>PFS<sup>§</sup></b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	281 (68%)	286 (69%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95% CI)	7,2 (5,7, 7,6)	3,8 (3,6, 4,2)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95% CI)	0,56 (0,47, 0,66)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>§</sup></b>		
ORR <sup>§</sup> % (95% CI)	32% (27, 37)	15% (11, 18)
Πλήρης ανταπόκριση	7%	3%
Μερική ανταπόκριση	25%	12%
Τιμή-p <sup>¶</sup>	< 0,0001	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>§</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες <sup>#</sup> (εύρος)	14,4 (1,6+, 23,7+)	5,7 (0,0+, 24,2+)

\* Δοξορουβικίνη ή Πακλιταξέλη

† Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

‡ Μονομερής ονομαστική Τιμή-p για την τελική ανάλυση με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test. Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση της OS με μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 11,4 μηνών (εύρος: 0,3 έως 26,9 μήνες), στατιστικά σημαντική ανωτερότητα επιτεύχθηκε για την OS συγκρίνοντας τον συνδυασμό πεμπρολιζουμάμπης και lenvatinib με την χημειοθεραπεία (HR: 0,62 [95% CI: 0,51, 0,75] Τιμή-p < 0,0001)

§ Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση

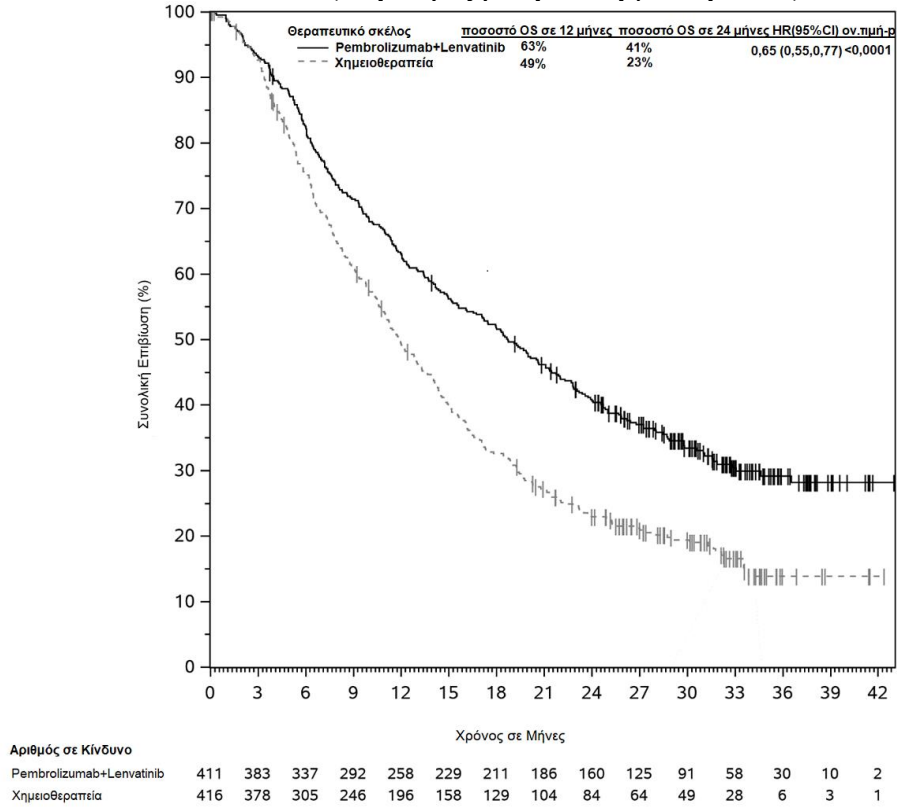
‡ Μονομερής Τιμή-p με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

§ Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

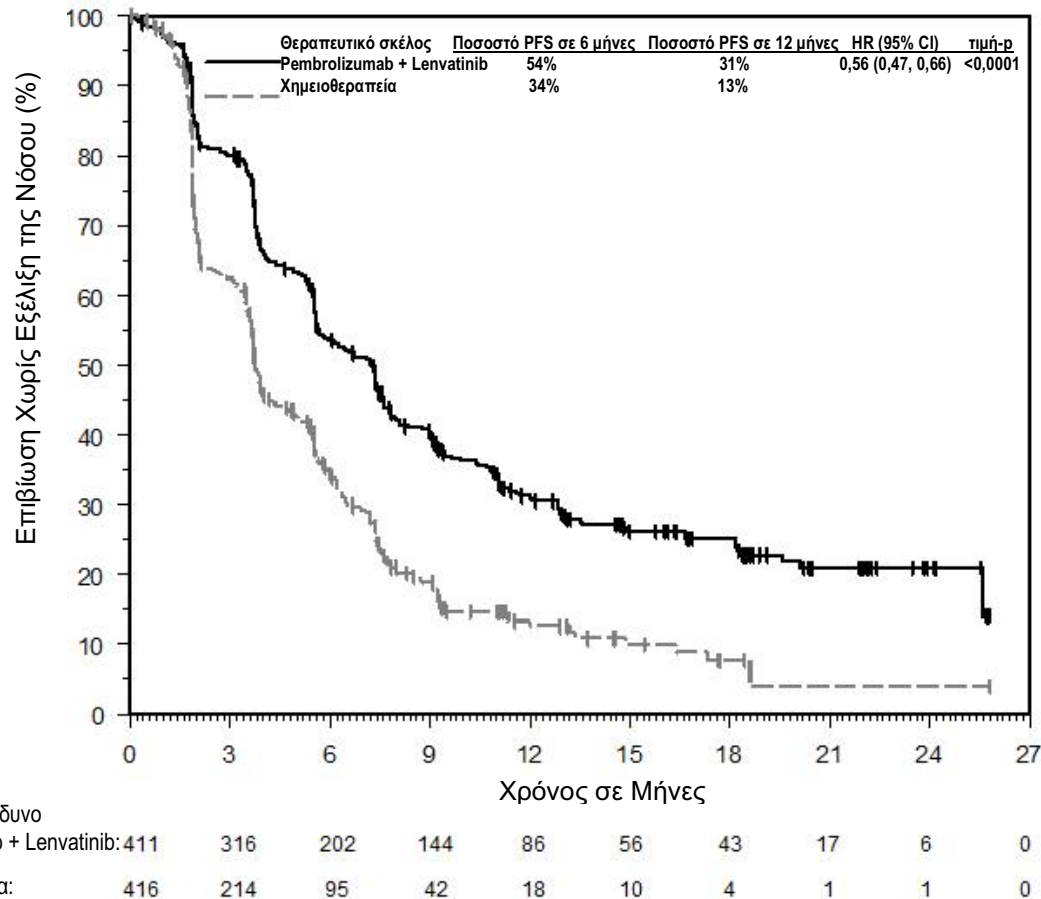
¶ Με βάση τη διαστρωματοποιημένη, σύμφωνα με την κατάσταση MMR, τη βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG, τη γεωγραφική περιοχή και το ιστορικό ακτινοθεραπείας πύελου, μέθοδο κατά Miettinen και Nurminen

# Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 39: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-775 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



**Σχήμα 40: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-775 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



### Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

#### KEYNOTE-826: Ελεγχόμενη μελέτη θεραπείας συνδυασμού σε ασθενείς με επίμονο, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη, με ή χωρίς bevacizumab, ερευνήθηκε στην KEYNOTE-826, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν 617 ασθενείς με επίμονο υποτροπιάζοντα ή πρώτης γραμμής μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οι οποίοι δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία εκτός από το αν χρησιμοποιούταν ταυτόχρονα ως ραδιο-ευαισθητοποιητικός παράγοντας. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ανεξάρτητα της κατάστασης του όγκου ως προς την έκφραση του PD-L1. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών από την έναρξη της αγωγής ή με μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν επιλέξιμοι. Η τυχαιοποίηση διαστρωματοποιήθηκε μέσω της κατάστασης μετάστασης στην αρχική διάγνωση, την απόφαση του ερευνητή να χρησιμοποιήσει bevacizumab και την κατάσταση PD-L1 (CPS < 1 έναντι CPS 1 έως < 10 έναντι CPS ≥ 10). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε μία από τις δύο θεραπευτικές ομάδες.

- Θεραπευτική Ομάδα 1: Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg συν χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab
- Θεραπευτική Ομάδα 2: Εικονικό φάρμακο συν χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab

Ο ερευνητής επέλεξε ένα από τα ακόλουθα τέσσερα θεραπευτικά σχήματα πριν την τυχαιοποίηση:

1. Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> + σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup>
2. Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> + σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> + bevacizumab 15 mg/kg
3. Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> + καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min
4. Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> + καρβοπλατίνη AUC 5 mg/ml/min + bevacizumab 15 mg/kg

Όλα τα φάρμακα της μελέτης χορηγήθηκαν ως ενδοφλέβια έγχυση. Όλες οι φαρμακευτικές αγωγές της μελέτης χορηγήθηκαν την Ημέρα 1 καθενός θεραπευτικού κύκλου 3-εβδομάδων. Η σισπλατίνη μπορούσε να χορηγηθεί την Ημέρα 2 του καθενός θεραπευτικού κύκλου 3-εβδομάδων. Η επιλογή χρήσης bevacizumab, ήταν επιλογή του ερευνητή πριν την τυχαιοποίηση. Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη συνεχίστηκε έως την διαπίστωση εξέλιξης νόσου με βάση τα κριτήρια RECIST v.1., την μη αποδεκτή τοξικότητα, ή για ένα μέγιστο διάστημα 24 μηνών. Η χορήγηση πεμπρολιζουμάμπης επιτράπηκε πέραν της ορισμένης με βάση τα κριτήρια RECIST εξέλιξης της νόσου, εάν ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός και θεωρήθηκε από τον ερευνητή ότι αποκόμιζε κλινικό όφελος. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 9 εβδομάδες κατά την διάρκεια του πρώτου έτους, και κατόπιν κάθε 12 εβδομάδες.

Από τους 617 ενταγμένους ασθενείς, 548 ασθενείς (89 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με ένα CPS ≥ 1 βασισμένο στο PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Μεταξύ των 548 ενταγμένων ασθενών με όγκους που εξέφραζαν το PD-L1, 273 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab, και 275 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη αυτών των 548 ασθενών ήταν: διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 22 έως 82), 16 % ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 59 % Λευκοί, 18 % Ασιατικής καταγωγής και 1 % Μαύροι, 37 % Ισπανικής ή Λατινικής καταγωγής, 56 % και 43 % με βαθμολογία κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1, αντίστοιχα, 63 % έλαβαν bevacizumab ως αγωγή της μελέτης, 21 % με αδενοκαρκίνωμα και 5 % με αδενοπλακώδη ιστολογία. Για ασθενείς με επίμονη ή υποτροπιάζουσα νόσο με ή χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, 39 % είχαν λάβει προηγούμενη χημειοακτινοβολία μόνο και 17 % είχαν λάβει προηγούμενη χημειοακτινοβολία συν χειρουργική επέμβαση.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν η OS και η PFS όπως αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v.1.1. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν το ORR και η διάρκεια της ανταπόκρισης, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v.1.1 όπως αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή. Σε μία προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση, η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην OS (HR 0,64, 95 % CI 0,50, 0,81, Τιμή-p = 0,0001) και στην PFS (HR 0,62, 95 % CI 0,50, 0,77, Τιμή-p < 0,0001) για τους ασθενείς των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με ένα CPS ≥ 1 που τυχαιοποιήθηκαν στη συνδυαστική

θεραπεία πεμπρολιζουμάμπης με χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab. Η μελέτη επίσης επέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην OS και στην PFS στον συνολικό πληθυσμό. Ο Πίνακας 45 συνοψίζει τα κύρια σημεία αποτελεσματικότητας για τους ασθενείς των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με ένα CPS  $\geq 1$  στην KEYNOTE-826 στην τελική ανάλυση με μία διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των 21,3 μηνών. Οι καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και PFS με βάση την τελική ανάλυση παρουσιάζονται στα Σχήματα 41 και 42.

**Πίνακας 45: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-826 σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 (CPS $\geq 1$ )**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες συν Χημειοθεραπεία* με ή χωρίς bevacizumab n=273	Εικονικό φάρμακο συν Χημειοθεραπεία* με ή χωρίς bevacizumab n=275
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	153 (56%)	201 (73%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	28,6 (22,1, 38,0)	16,5 (14,5, 20,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95 % CI)	0,60 (0,49, 0,74)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Αριθμός ασθενών (%) με συμβάν	171 (63%)	220 (80%)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	10,5 (9,7, 12,3)	8,2 (6,3, 8,5)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95 % CI)	0,58 (0,47, 0,71)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>¶</sup> % (95 % CI)	69 % (63, 74)	51 % (45, 57)
Πλήρης ανταπόκριση	26 %	15 %
Μερικής ανταπόκριση	43 %	36 %
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεση τιμή σε μήνες (εύρος)	19,2 (1,3+, 40,9+)	10,4 (1,5+, 40,7+)
% με διάρκεια $\geq 12$ μήνες <sup>#</sup>	56	45
% με διάρκεια $\geq 24$ μήνες <sup>#</sup>	48	30

\* Χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη)

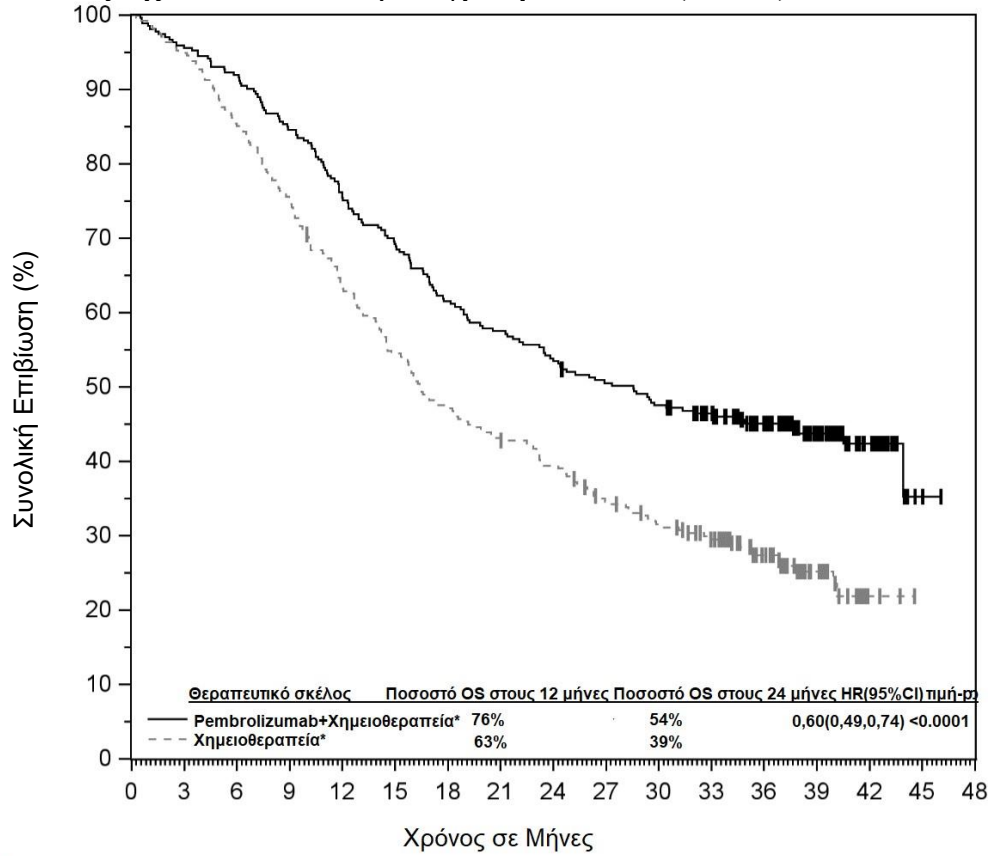
<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Ονομαστική Τιμή-p με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

<sup>¶</sup> Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση πλήρης ή μερική ανταπόκριση, όπως αυτή επιβεβαιώνεται

<sup>#</sup> Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 41: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στους ασθενείς της KEYNOTE-826 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**



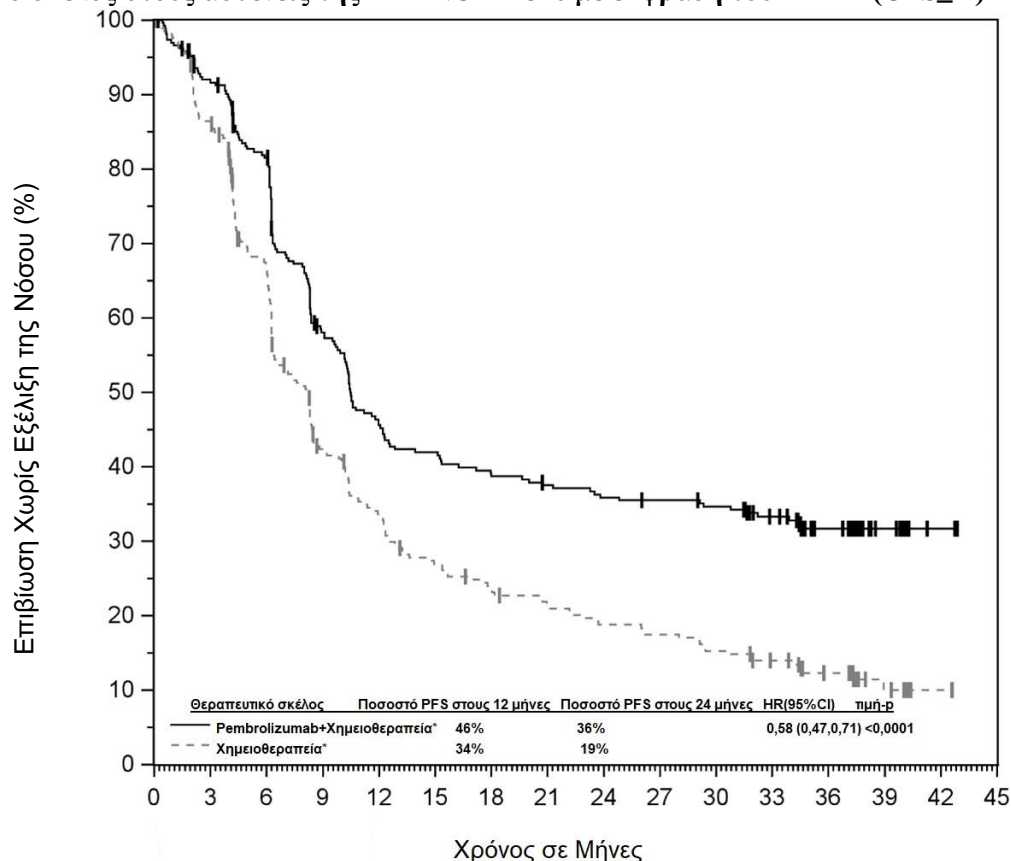
**Αριθμός σε Κίνδυνο**

Pembrolizumab+Χημειοθεραπεία*	273	261	251	231	206	189	168	157	146	136	128	116	90	52	22	2	0
Χημειοθεραπεία*	275	261	235	207	173	149	129	117	107	91	81	68	45	24	3	0	0

\* Χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη) με ή χωρίς bevacizumab



**Σχήμα 42: Καμπύλη Kaplan-Meier για την για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στους ασθενείς της KEYNOTE-826 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**



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

\* Χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη) με ή χωρίς bevacizumab

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής (GEJ)

KEYNOTE-811: Ελεγχόμενη μελέτη συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ή μεταστατικό HER-2 θετικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη συν φθοριοπυριμιδίνη και χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα διερευνήθηκε στην KEYNOTE-811, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 698 ασθενείς με HER-2 θετικό προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα στομάχου ή GEJ αδενοκαρκίνωμα ανεξαρτήτως της κατάστασης έκφρασης του PD-L1, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενες συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών από την έναρξη της αγωγής ή με μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν επιλέξιμοι.

Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1 ή < 1), το χημειοθεραπευτικό σχήμα (5-FU συν σισπλατίνη [FP] ή καπεσιταβίνη συν οξαλιπλατίνη [CAPOX]), και τη γεωγραφική περιοχή (Ευρώπη/ Ισραήλ/ Βόρεια Αμερική/ Αυστραλία, Ασία ή Υπόλοιπος Κόσμος). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη. Το σύνολο της αγωγής της μελέτης, εκτός της από του στόματος καπεσιταβίνης, χορηγήθηκε ως μία ενδοφλέβια έγχυση για κάθε θεραπευτικό κύκλο των 3 εβδομάδων:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg, τραστουζουμάμπη 8 mg/kg στην πρώτη έγχυση και 6 mg/kg στους επόμενους κύκλους, και έπειτα χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή από συνδυασμό σισπλατίνης 80 mg/m<sup>2</sup> για έως 6 κύκλους και 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 5 ημέρες (FP) ή οξαλιπλατίνης 130 mg/m<sup>2</sup> για έως 6-8 κύκλους και καπεσιταβίνης 1.000 mg/m<sup>2</sup> δις για 14 ημέρες (CAPOX). Η πεμπρολιζουμάμπη χορηγούνται πριν από την τραστουζουμάμπη και

από την χημειοθεραπεία την Ημέρα 1 κάθε κύκλου.

- Εικονικό φάρμακο, τραστουζουμάμπη 8 mg/kg στην πρώτη έγχυση και 6 mg/kg στους επόμενους κύκλους, και έπειτα χημειοθεραπεία επιλογής του ερευνητή από συνδυασμό σισπλατίνης 80 mg/m<sup>2</sup> για έως 6 κύκλους και 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 5 ημέρες (FP) ή οξαλιπλατίνης 130 mg/m<sup>2</sup> για έως 6-8 κύκλους και καπεσιταβίνης 1.000 mg/m<sup>2</sup> δις για 14 ημέρες (CAPOX). Το εικονικό φάρμακο χορηγούνταν πριν από την τραστουζουμάμπη και από την χημειοθεραπεία την Ημέρα 1 κάθε κύκλου.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη, τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία ή με εικονικό φάρμακο, τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST v1.1 εξέλιξη της νόσου όπως ορίστηκε από την BICR, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή ένα μέγιστο χρονικό διάστημα των 24 μηνών. Αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 6 εβδομάδες.

Μεταξύ των 698 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην KEYNOTE-811, οι 594 (85 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  1 με βάση το PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit.

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των 594 ασθενών με έκφραση όγκου PD-L1 CPS  $\geq$  1 ήταν: διάμεση ηλικία 63 έτη (εύρος: 19 έως 85), το 43 % ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερης, 80 % άνδρες, 63 % Λευκοί, 33 % Ασιατικής καταγωγής και 0,7 % Μαύροι, 42 % είχαν ECOG PS 0 και 58 % είχαν ECOG PS 1. Ενενήντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο (στάδιο IV) και 2 % είχαν τοπικά προχωρημένη ανεγχείρητη νόσο. Ενενήντα πέντε τοις εκατό (n=562) είχαν όγκους που δεν ήταν MSI H, 1 % (n=8) είχαν όγκους που ήταν MSI H, και στο 4 % (n=24) η κατάσταση δεν ήταν γνωστή. Ογδόντα πέντε τοις εκατό των ασθενών έλαβαν CAPOX.

Τα πρωτεύοντα σημεία έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν η PFS με βάση την BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1 και η OS. Τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την ORR και την DoR με βάση την BICR χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST 1.1. Στη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση στον συνολικό πληθυσμό, η μελέτη επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS (HR 0,72, 95 % CI 0,60, 0,87, Τιμή-p- 0,0002) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με την τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με τραστουζουμάμπη και χημειοθεραπεία. Σε αυτή την ενδιάμεση ανάλυση, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την OS. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 15,4 μήνες (εύρος: 0,3 έως 41,6 μήνες). Στην πρώτη ενδιάμεση ανάλυση που διεξήχθη στους πρώτους 264 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στον συνολικό πληθυσμό (133 ασθενείς στο σκέλος της πεμπρολιζουμάμπης και 131 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου), μια στατιστικά σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στην ORR (74,4 % έναντι 51,9 %, αντιπροσωπεύοντας μια διαφορά κατά 22,7 % στην ORR, [95 %CI: 11,2, 33,7], Τιμή-p 0,00006).

Ο Πίνακας 46 συνοψίζει τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας στη δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση για την προκαθορισμένη υπο-ομάδα ασθενών των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με ένα CPS  $\geq$  1 και τα Σχήματα 43 και 44 παρουσιάζουν τις καμπύλες Kaplan-Meier για την PFS και την OS.

**Πίνακας 46: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-811 για τους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη Τραστουζουμάμπη και Χημειοθεραπεία n=298</b>	<b>Εικονικό φάρμακο Τραστουζουμάμπη και Χημειοθεραπεία n=296</b>
<b>PFS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	199 (67 %)	215 (73 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	10,8 (8,5, 12,5)	7,2 (6,8, 8,4)
Σχετικός κίνδυνος* (95 % CI)	0,7 (0,58, 0,85)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,0001	
<b>OS</b>		
Αριθμός (%) ασθενών με συμβάν	167 (56 %)	183 (62 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	20,5 (18,2, 24,3)	15,6 (13,5, 18,6)
Σχετικός κίνδυνος* (95 % CI)	0,79 (0,64, 0,98)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,0143	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR‡% (95% CI)	73 % (67,7, 78,1)	58 % (52,6, 64,1)
Πλήρης ανταπόκριση	14 %	10 %
Μερική ανταπόκριση	59 %	49 %
Τιμή p <sup>#</sup>	0,00008	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	11,3 (1,1+, 40,1+)	9,5 (1,4+, 38,3+)
% με διάρκεια ≥ 6 μήνες <sup>¶</sup>	75 %	67 %
% με διάρκεια ≥ 12 μήνες <sup>¶</sup>	49 %	41 %

\* Με βάση το μη διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

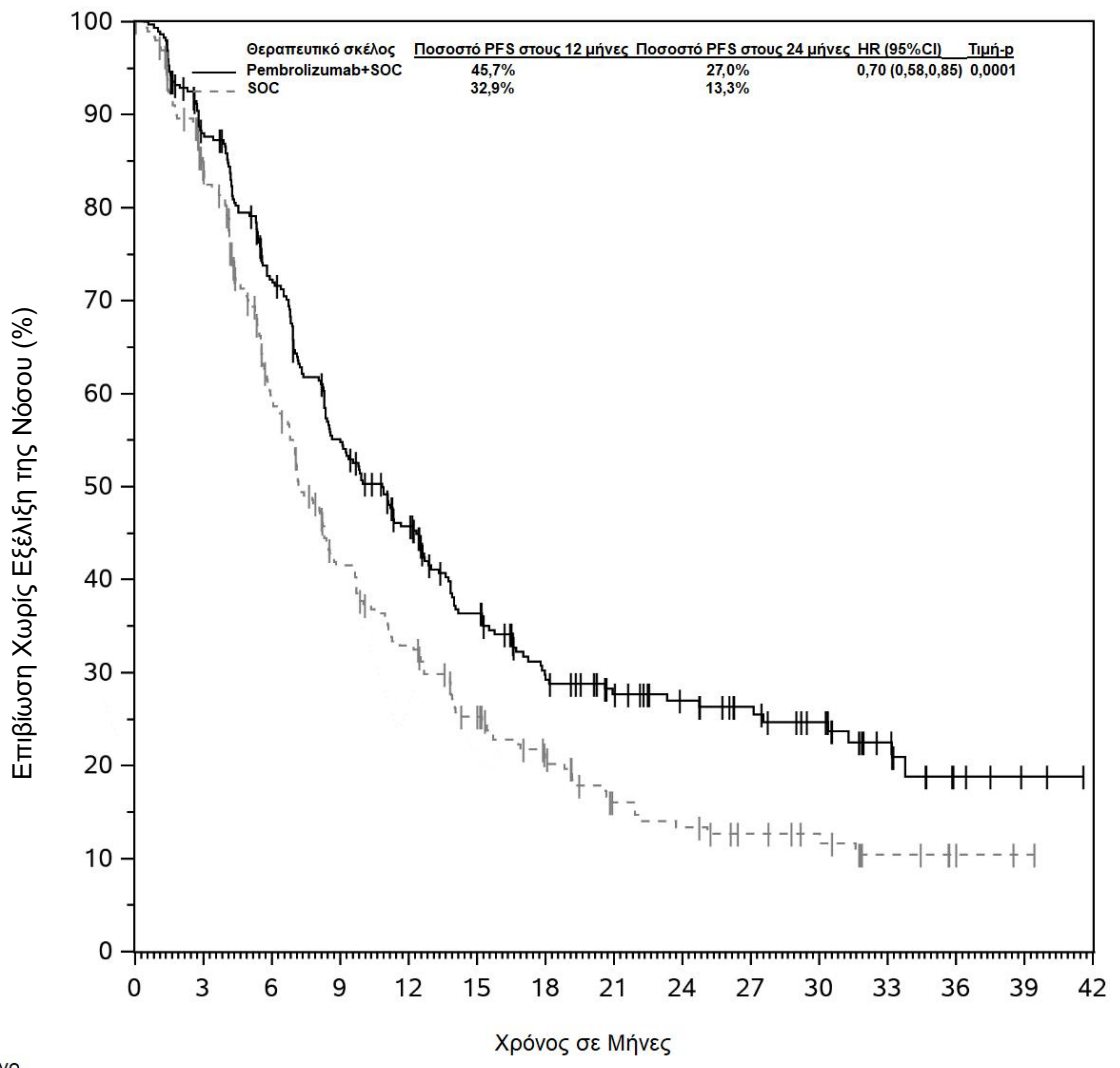
† Ονομαστική τιμή- p με βάση το μη διαστρωματοποιημένο log-rank test, δεν έγινε επίσημη δοκιμασία σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1).

‡ Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση που επιβεβαιώθηκε ως πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση

# Ονομαστική τιμή- p με βάση τη μη διαστρωματοποιημένη μέθοδο Miettinen και Nurminen, δεν έγινε επίσημη δοκιμασία σε ασθενείς με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1).

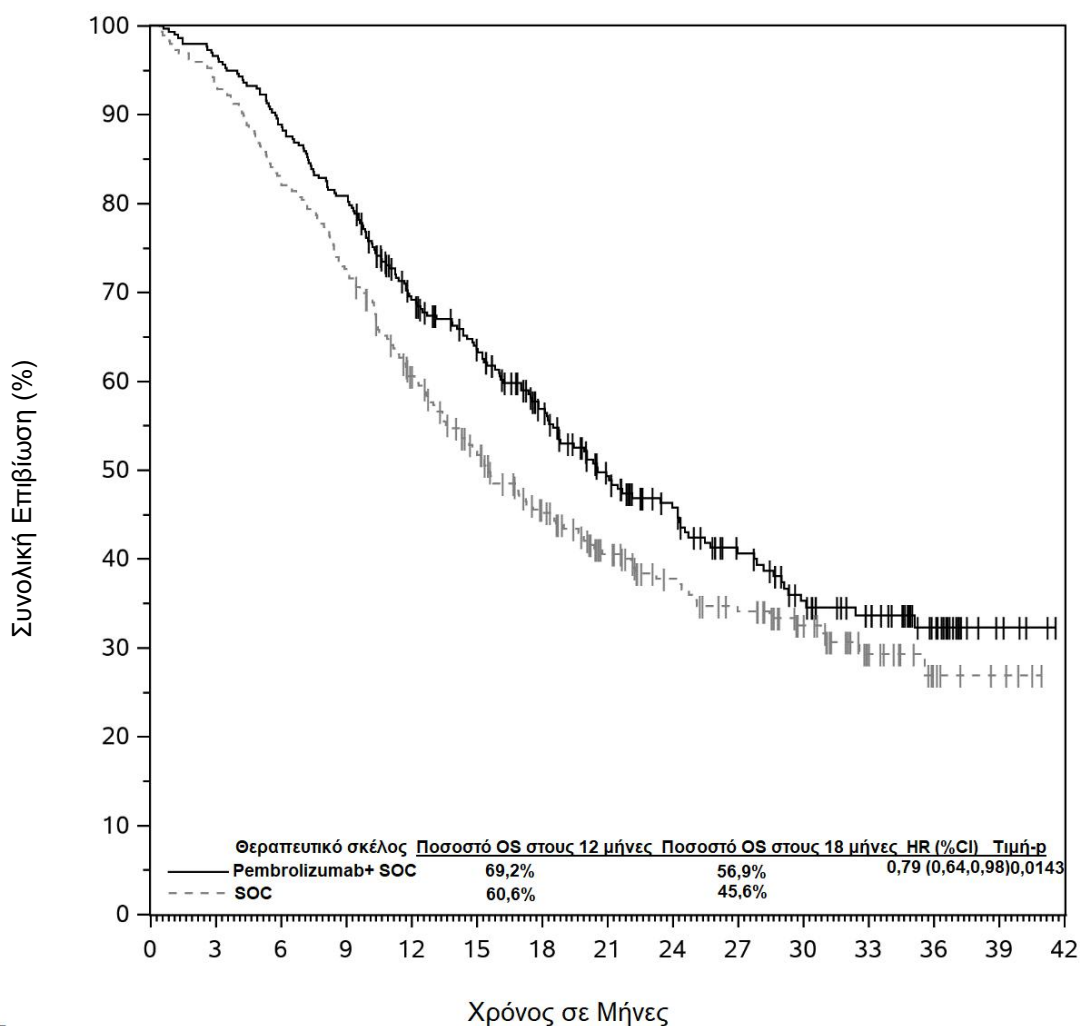
¶ Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

**Σχήμα 43: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στους ασθενείς της KEYNOTE-811 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**



Αριθμός σε Κίνδυνο	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Pembrolizumab+SOC	298	250	200	150	116	84	61	48	40	33	26	14	5	2	0
SOC	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

**Σχήμα 44: Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στους ασθενείς της KEYNOTE-811 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**



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

KEYNOTE-859: Ελεγχόμενη μελέτη συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ή μεταστατικό HER2-αρνητικό αδenoκαρκίνωμα στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη και την πλατίνα διερευνήθηκε στην KEYNOTE-859, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 1.579 ασθενείς με HER2-αρνητικό προχωρημένο αδenoκαρκίνωμα στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής ανεξαρτήτως κατάστασης έκφρασης του PD-L1, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο. Η προηγούμενη νεοεπικουρική ή/και επικουρική θεραπεία επιτρεπόταν εάν είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 6 μήνες πριν την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών από την έναρξη της αγωγής ή με μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή, ή ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στην μελέτη.

Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1 ή < 1), το χημειοθεραπευτικό σχήμα (5-FU συν σισπλατίνη [FP] ή καπεσιταβίνη συν οξαλιπλατίνη [CAPOX]), και τη γεωγραφική περιοχή (Ευρώπη/ Ισραήλ/ Βόρεια Αμερική/ Αυστραλία, Ασία ή Υπόλοιπος

Κόσμος).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σκέλη. Το σύνολο της αγωγής της μελέτης, εκτός της από του στόματος καπεσιταβίνης, χορηγήθηκε ως μία ενδοφλέβια έγχυση για κάθε θεραπευτικό κύκλο των 3-εβδομάδων:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg, χημειοθεραπεία συνδυασμού επιλογής του ερευνητή από σισπλατίνη 80 mg/m<sup>2</sup> και 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 5 ημέρες (FP) ή οξαλιπλατίνη 130 mg/m<sup>2</sup> και καπεσιταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> δις ημερησίως για 14 ημέρες (CAPOX) για έως 35 κύκλους. Η διάρκεια της θεραπείας με σισπλατίνη ή οξαλιπλατίνη μπορούσε να περιοριστεί στους 6 κύκλους σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η πεμπρολιζουμάμπη χορηγούνταν πριν από την χημειοθεραπεία την Ημέρα 1 κάθε κύκλου.
- Εικονικό φάρμακο, χημειοθεραπεία συνδυασμού επιλογής του ερευνητή από σισπλατίνη 80 mg/m<sup>2</sup> και 5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 5 ημέρες (FP) ή οξαλιπλατίνη 130 mg/m<sup>2</sup> και καπεσιταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> δις ημερησίως για 14 ημέρες (CAPOX) για έως 35 κύκλους. Η διάρκεια θεραπείας με σισπλατίνη ή οξαλιπλατίνη μπορούσε να περιοριστεί στους 6 κύκλους σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες. Το εικονικό φάρμακο χορηγούνταν πριν από την χημειοθεραπεία την Ημέρα 1 κάθε κύκλου.

Η αγωγή με πεμπρολιζουμάμπη και χημειοθεραπεία ή με εικονικό φάρμακο και χημειοθεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την προσδιορισμένη με βάση τα κριτήρια RECIST v1.1 εξέλιξη της νόσου όπως ορίστηκε από την BICR, τη μη αποδεκτή τοξικότητα ή ένα μέγιστο χρονικό διάστημα των 24 μηνών. Αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου γινόταν κάθε 6 εβδομάδες.

Μεταξύ των 1.579 ασθενών στην KEYNOTE-859, οι 1.235 (78 %) είχαν όγκους που εξέφραζαν το PD-L1 με CPS  $\geq$  1 με βάση το PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ kit. Τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη των 1.235 ασθενών με έκφραση του PD-L1 με CPS  $\geq$  1 στον όγκο περιλάμβαναν: διάμεση ηλικία 62 έτη (εύρος: 24 έως 86), το 40 % ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, 70,4 % άνδρες, 55,5 % Λευκοί, 33,1 % Ασιατικής καταγωγής. 36,5 % είχαν ECOG PS 0 και 63,5 % είχαν ECOG PS 1. Ενενήντα έξι τοις εκατό των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο (στάδιο IV) και 4 % είχαν τοπικά προχωρημένη ανεγχείρητη νόσο. Πέντε τοις εκατό (n=66) είχαν όγκους που ήταν MSI-H. Ογδόντα έξι τοις εκατό των ασθενών έλαβαν CAPOX.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS. Επιπρόσθετα δευτερεύοντα σημεία έκβασης αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την PFS, ORR και την DOR όπως αξιολογήθηκαν μέσω της BICR με βάση τα RECIST 1.1.

Η μελέτη επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS (HR 0,78, 95 % CI 0,70, 0,87, Τιμή-p < 0,0001), PFS (HR 0,76, 95 % CI 0,67, 0,85, Τιμή-p < 0,0001) και ORR (51 % [95 % CI 47,7, 54,8] έναντι 42 % [95 % CI 38,5, 45,5], Τιμή-p 0,00009) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στον συνολικό πληθυσμό. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 12 μήνες (εύρος: 0,1 έως 45,9 μήνες). Ο πίνακας 47 συνοψίζει τα κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την προκαθορισμένη υπο-ομάδα των ασθενών των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με ένα CPS  $\geq$  1 και τα Σχήματα 45 και 46 παρουσιάζουν τις καμπύλες Kaplan-Meier για την OS και την PFS.

**Πίνακας 47: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-859 για τους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**

<b>Καταληκτικό σημείο</b>	<b>Πεμπρολιζουμάμπη Χημειοθεραπεία με βάση την Φθοριοπυριμιδίνη και την Πλατίνα n=618</b>	<b>Εικονικό φάρμακο Χημειοθεραπεία με βάση την Φθοριοπυριμιδίνη και την Πλατίνα n=617</b>
<b>OS</b>		
Αριθμός ( %) ασθενών με συμβάν	464 (75 %)	526 (85 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες* (95 % CI)	13,0 (11,6, 14,2)	11,4 (10,5, 12,0)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95 % CI)	0,74 (0,65, 0,84)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>PFS</b>		
Αριθμός ( %) ασθενών με συμβάν	443 (72 %)	483 (78 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες* (95 % CI)	6,9 (6,0, 7,2)	5,6 (5,4, 5,7)
Σχετικός κίνδυνος <sup>†</sup> (95 % CI)	0,72 (0,63, 0,82)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	< 0,0001	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης</b>		
ORR <sup>§</sup> (95 % CI)	52 % (48,1, 56,1)	43 % (38,7, 46,6)
Πλήρης ανταπόκριση	10 %	6 %
Μερική ανταπόκριση	42 %	37 %
Τιμή-p <sup>¶</sup>	0,00041	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες* (εύρος)	8,3 (1,2+, 41,5+)	5,6 (1,3+, 34,2+)
% με διάρκεια ≥ 12 μηνών*	41 %	26 %

\* Με βάση την εκτίμηση κατά Kaplan-Meier

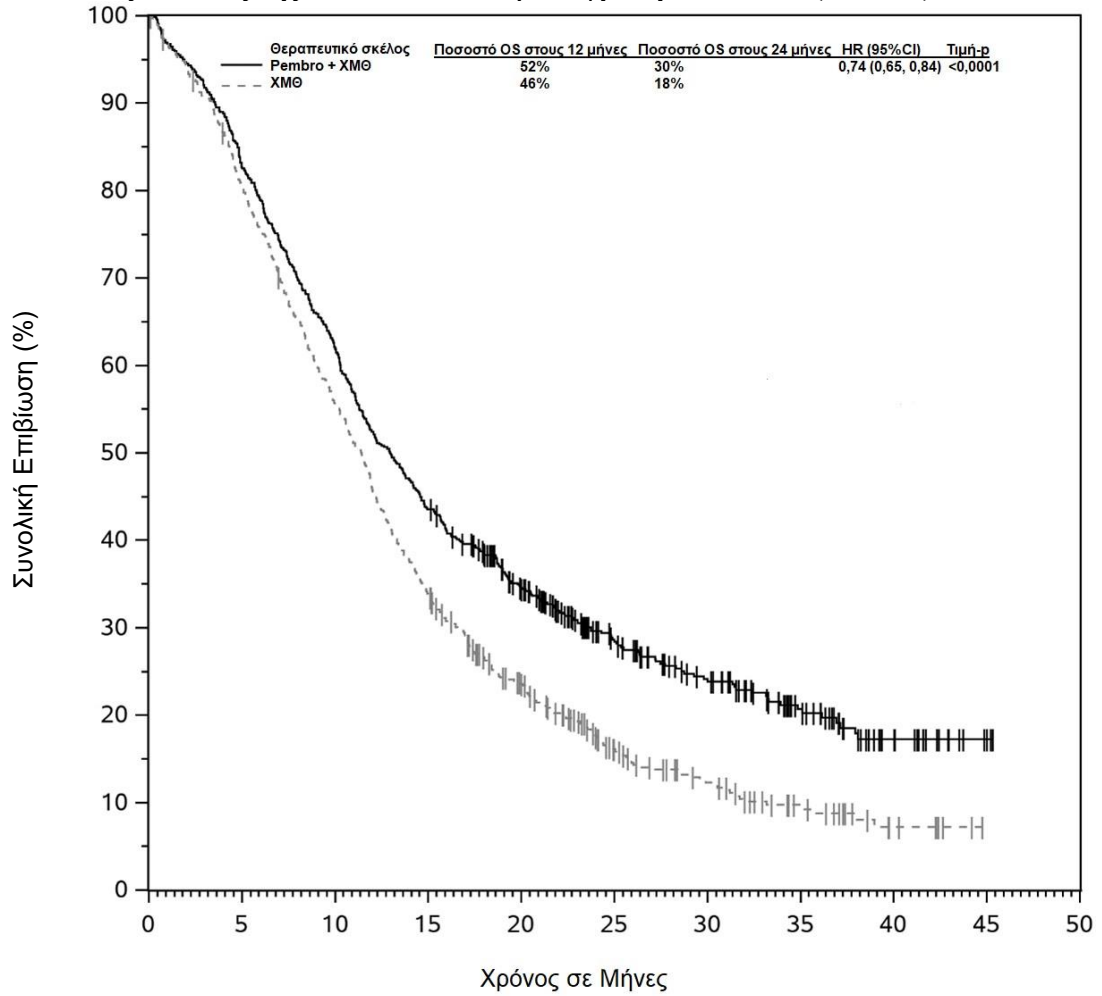
<sup>†</sup> Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>‡</sup> Μονόπλευρη Τιμή-p με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test

<sup>§</sup> Ανταπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως αυτή επιβεβαιώνεται, πλήρης ή μερική ανταπόκριση

<sup>¶</sup> Μονόπλευρη Τιμή-p με βάση την διαστρωματοποιημένη μέθοδο Miettinen και Nurminen

**Σχήμα 45: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στους ασθενείς της KEYNOTE-859 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**

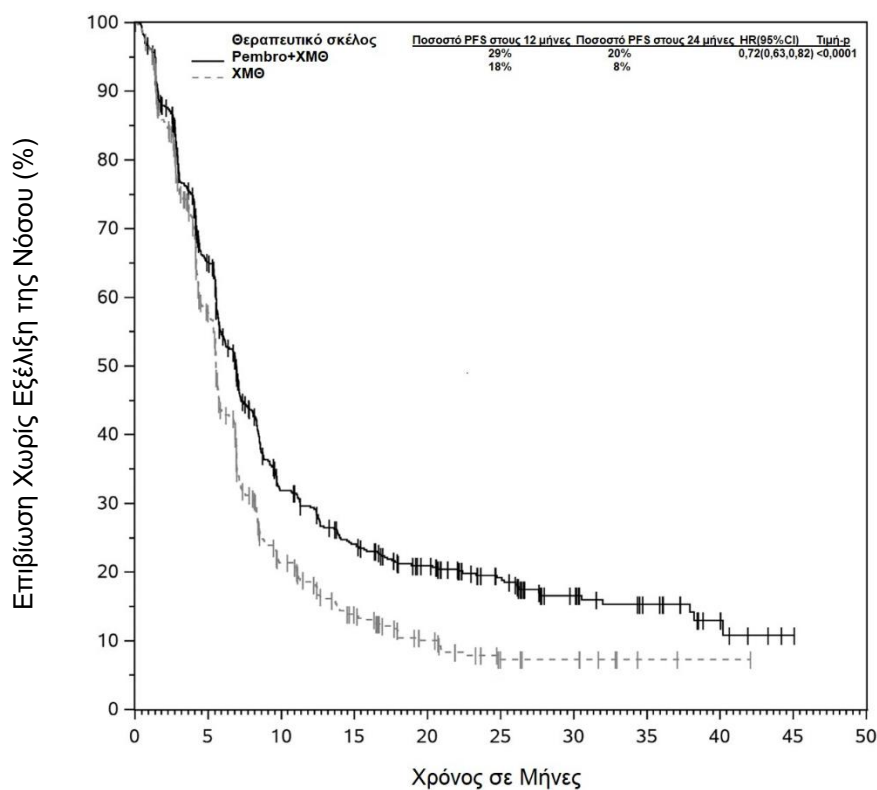


Αριθμός σε κίνδυνο  
Pembro+ΧΜΘ  
ΧΜΘ

Χρόνος σε Μήνες	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Pembro+ΧΜΘ	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
ΧΜΘ	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0



**Σχήμα 46: Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στους ασθενείς της KEYNOTE-859 με έκφραση του PD-L1 (CPS ≥ 1)**



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

Μία ανάλυση πραγματοποιήθηκε στην KEYNOTE-859 στους ασθενείς των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν το PD-L1 με ένα CPS ≥ 1 έως < 10 ή CPS ≥ 10 και στα 2 θεραπευτικά σκέλη (βλ. Πίνακα 48).

**Πίνακας 48: Δεδομένα αποτελεσματικότητας ανά έκφραση του PD-L1 στην KEYNOTE-859**

Καταληκτικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη θεραπεία συνδυασμού n=337	Χημειοθεραπεία n=345		Χημειοθεραπεία n=272	
		CPS ≥ 1 έως < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95 % CI)	0,83 (0,70, 0,98)*		0,65 (0,53, 0,79)†		
PFS HR (95 % CI)	0,83 (0,70, 0,99)*		0,62 (0,51, 0,76)†		
ORR§ (95 % CI)	45 % (39,7, 50,6)	42 % (37,0, 47,7)	61 % (54,6, 66,3)	43 % (37,1, 49,1)	

\* Ποσοστό κινδύνου (πεμπρολιζουμάμπη θεραπεία συνδυασμού συγκρινόμενη με χημειοθεραπεία) με βάση το μη διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

† Ποσοστό κινδύνου (πεμπρολιζουμάμπη θεραπεία συνδυασμού συγκρινόμενη με χημειοθεραπεία) με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

§ Αναπόκριση: Βέλτιστη αντικειμενική ανταπόκριση όπως αυτή επιβεβαιώνεται, πλήρης ή μερική ανταπόκριση

### Καρκίνωμα χοληφόρων οδών

#### KEYNOTE-966: Ελεγχόμενη μελέτη συνδυαστικής αγωγής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνωμα χοληφόρων οδών (BTC)

Η αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με γεμισιταβίνη και σισπλατίνη διερευνήθηκε στην KEYNOTE-966, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 1.069 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ή μεταστατικό BTC, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία στο

πλαίσιο της προχωρημένης νόσου. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στην μελέτη ανεξαρτήτως της έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Οι ασθενείς θα έπρεπε να είχαν αποδεκτά επίπεδα χολερυθρίνης ορού ( $\leq 1,5$  x ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN] ή άμεση χολερυθρίνη  $\leq$  ULN για τους συμμετέχοντες με επίπεδα ολικής χολερυθρίνης  $> 1,5 \times$  ULN) και οποιαδήποτε κλινικά σημαντική απόφραξη των χοληφόρων έπρεπε να έχει επιλυθεί πριν την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς με αυτοάνοση νόσο που απαιτούσε συστηματική θεραπεία εντός 2 ετών από την έναρξη της αγωγής ή με μια ιατρική κατάσταση που απαιτούσε ανοσοκαταστολή δεν ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στην μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματοποιήθηκε ανά γεωγραφική περιοχή (Ασία έναντι μη-Ασίας), τοπικά προχωρημένης έναντι μεταστατικής νόσου, και του σημείου προέλευσης (χοληδόχος κύστη, ενδοηπατικό ή εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε ένα από τα δύο θεραπευτικά σκέλη:

- Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg την Ημέρα 1 συν γεμισταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> και σισπλατίνη 25 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 και την Ημέρα 8 κάθε 3 εβδομάδες
- Εικονικό φάρμακο την Ημέρα 1 συν γεμισταβίνη 1.000 mg/m<sup>2</sup> και σισπλατίνη 25 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 και την Ημέρα 8 κάθε 3 εβδομάδες

Όλα τα φάρμακα της μελέτης χορηγήθηκαν ως ενδοφλέβια έγχυση. Η αγωγή συνεχίστηκε έως την μη αποδεκτή τοξικότητα ή την εξέλιξη της νόσου. Για την πεμπρολιζουμάμπη, η αγωγή συνεχίστηκε για ένα μέγιστο των 35 κύκλων, ή περίπου των 24 μηνών. Για την σισπλατίνη, η αγωγή μπορούσε να χορηγηθεί για ένα μέγιστο 8 κύκλων και για την γεμισταβίνη, η αγωγή μπορούσε να συνεχιστεί πέραν των 8 κύκλων. Η αξιολόγηση της κατάστασης του όγκου πραγματοποιήθηκε στην ένταξη και μετά κάθε 6 εβδομάδες μέχρι τις 54 εβδομάδες και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες στη συνέχεια.

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ήταν διάμεση ηλικία 64 ετών (εύρος: 23 έως 85), 47 % ηλικίας 65 και άνω, 52 % άνδρες, 49 % Λευκοί, 46 % Ασιατικής καταγωγής, 46 % είχαν ECOG PS 0 και 54 % είχαν ECOG PS 1, ποσοστό 31 % των ασθενών είχαν ιστορικό λοίμωξης ηπατίτιδας Β, και 3 % είχαν ιστορικό λοίμωξης ηπατίτιδας C.

Το πρωτεύον σημείο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η OS και τα δευτερεύοντα σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η PFS, ORR και η DOR όπως αξιολογήθηκαν μέσω της BICR με βάση τα RECIST 1.1. Η μελέτη επέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS στην τελική ανάλυση για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στον συνδυασμό πεμπρολιζουμάμπης με χημειοθεραπεία συγκριτικά με τον συνδυασμό εικονικού φαρμάκου με χημειοθεραπεία. Ο πίνακας 49 συνοψίζει τα κύρια σημεία έκβασης της αποτελεσματικότητας και τα Σχήματα 47 και 48 παρουσιάζουν τις καμπύλες Kaplan-Meier για τις PFS και OS με βάση την τελική ανάλυση με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 11,6 μηνών (εύρος :0,2 έως 37,5 μήνες).

**Πίνακας 49: Δεδομένα αποτελεσματικότητας στην KEYNOTE-966**

Τελικό σημείο	Πεμπρολιζουμάμπη 200 mg κάθε 3 εβδομάδες με γεμισιταβίνη/σισπλατίνη n=533	Εικονικό φάρμακο με με γεμισιταβίνη/σισπλατίνη n=536
<b>OS</b>		
Αριθμός ( %) ασθενών με συμβάν	414 (78 %)	443 (83 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	12,7 (11,5, 13,6)	10,9 (9,9, 11,6)
Σχετικός κίνδυνος* (95 % CI)	0,83 (0,72, 0,95)	
Τιμή-p <sup>†</sup>	0,0034	
<b>PFS</b>		
Αριθμός ( %) ασθενών με συμβάν	428 (80 %)	448 (84 %)
Διάμεσες τιμές σε μήνες (95 % CI)	6,5 (5,7, 6,9)	5,6 (4,9, 6,5)
Σχετικός κίνδυνος* (95 % CI)	0,87 (0,76, 0,99)	
Τιμή-p <sup>‡</sup>	0,0171	
<b>Ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης</b>		
ORR% (95 % CI)	29,3 % (25,4, 33,3)	28,4 % (24,6, 32,4)
Πλήρης ανταπόκριση ( %)	2,6 %	1,7 %
Μερική ανταπόκριση ( %)	26,6 %	26,7 %
Τιμή-p <sup>α</sup>	0,3610	
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>§,¶</sup></b>		
Διάμεσες τιμές σε μήνες (εύρος)	8,3 (1,2+, 33,0+)	6,8 (1,1+, 30,0+)
% με διάρκεια ≥ 6 μηνών <sup>¶</sup>	65 %	55 %
% με διάρκεια ≥ 12 μηνών <sup>¶</sup>	38 %	27 %

\* Με βάση το διαστρωματοποιημένο κατά Cox μοντέλο αναλογικών κινδύνων

<sup>†</sup> Μονόπλευρη Τιμή-p με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test. Το αποτέλεσμα της OS επέτευξε το προκαθορισμένο μονόπλευρο επίπεδο σημαντικότητας του 0,0200

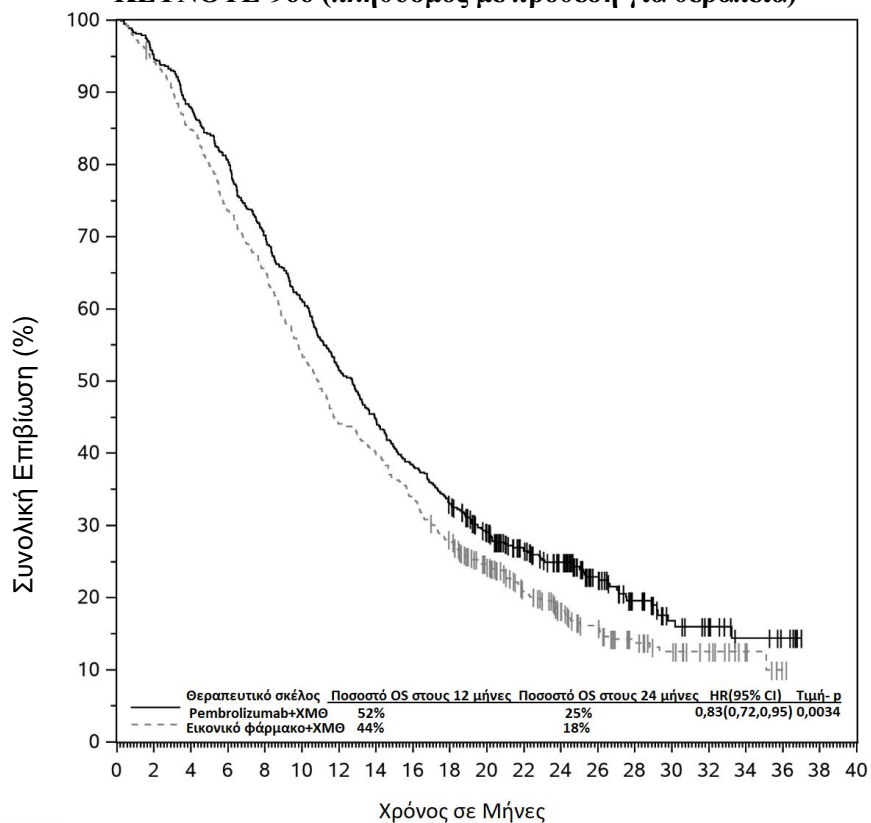
<sup>‡</sup> Μονόπλευρη Τιμή-p με βάση το διαστρωματοποιημένο log-rank test. Το αποτέλεσμα της PFS δεν επέτευξε το προκαθορισμένο μονόπλευρο επίπεδο σημαντικότητας του 0,0125

<sup>α</sup> Μονόπλευρη Τιμή-p με βάση την διαστρωματοποιημένη μέθοδο Miettinen και Nurminen. Το αποτέλεσμα της ORR δεν επέτευξε το προκαθορισμένο μονόπλευρο επίπεδο σημαντικότητας του 0,0125

<sup>§</sup> Με βάση ασθενείς με αντικειμενική ανταπόκριση η οποία επιβεβαιώνεται ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση

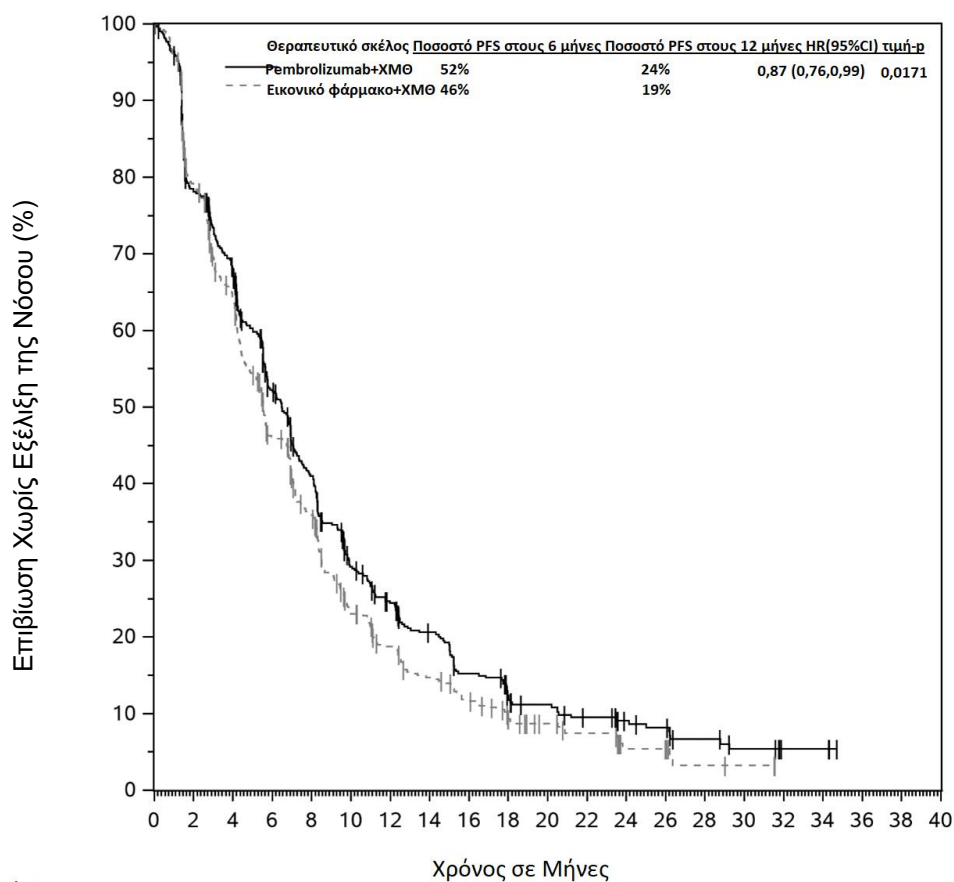
<sup>¶</sup> Με βάση την εκτίμηση Kaplan-Meier

**Σχήμα 47: Καμπύλη Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-966 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



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

**Σχήμα 48: Καμπύλη Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ανά θεραπευτικό σκέλος στην KEYNOTE-966 (πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)**



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

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών συγκριτικά με νεότερους ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, λιγότερη ανεκτικότητα στην πεμπρολιζουμάμπη εμφάνισαν ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών συγκριτικά με νεότερους ασθενείς, όταν η πεμπρολιζουμάμπη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Για δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, παρακαλείστε να αναφερθείτε στη σχετική παράγραφο της κάθε ένδειξης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στην KEYNOTE-051, χορηγήθηκε πεμπρολιζουμάμπη 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες, σε 161 παιδιατρικούς ασθενείς (62 παιδιά ηλικίας 9 μηνών έως κάτω των 12 ετών και 99 έφηβοι ηλικίας 12 ετών έως 17 ετών) με προχωρημένο μελάνωμα ή προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με θετική έκφραση του PD-L1 ή λέμφωμα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν την πεμπρολιζουμάμπη για ένα διάμεσο των 4 δόσεων (εύρος: 1-35 δόσεις), με 138 ασθενείς (85,7 %) να λαμβάνουν την πεμπρολιζουμάμπη για 2 δόσεις ή περισσότερο. Οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν με 28 τύπους όγκων με βάση την πρωταρχική διάγνωση. Οι πιο συχνοί τύποι όγκων με βάση τον ιστολογικό τύπο ήταν το λέμφωμα Hodgkin (13,7 %), το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (9,3 %), το νευροβλάστωμα (6,2 %), το οστεοσάρκωμα (6,2 %) και το μελάνωμα (5,6 %). Από τους 161 ασθενείς, οι 137 εντάχθηκαν με συμπαγείς όγκους, οι 22 με λέμφωμα Hodgkin και οι 2 με άλλα λεμφώματα. Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και άλλα λεμφώματα, το ORR ήταν 5,8 %, κανένας ασθενής δεν είχε πλήρη ανταπόκριση και 8 ασθενείς (5,8 %) είχαν μερική ανταπόκριση. Στον πληθυσμό με λέμφωμα Hodgkin (n=22), σε ασθενείς ηλικίας 11 ετών έως 17 ετών, τα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη ήταν διάμεση ηλικία 15 έτη, το 64 % ήταν αγόρια, το 68 % ήταν Λευκοί, το 77 % είχε βαθμολογία Lansky/Karnofsky

90-100 και το 23 % είχε βαθμολογία 70-80. Ποσοστό ογδόντα έξι τοις εκατό είχε δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας και το 64 % ήταν Σταδίου 3 ή μεγαλύτερο. Σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς με cHL, το ORR που εκτιμήθηκε μέσω BICR σύμφωνα με τα κριτήρια του IWG του 2007 ήταν 54,5 %, 1 ασθενής (4,5 %) είχε πλήρη ανταπόκριση και 11 ασθενείς (50,0 %) είχαν μερική ανταπόκριση και το ORR που εκτιμήθηκε με βάση τα κριτήρια Lugano του 2014 ήταν 63,6 %, 4 ασθενείς (18,2 %) είχαν πλήρη ανταπόκριση και 10 ασθενείς (45,5 %) είχαν μερική ανταπόκριση. Τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές σε εφήβους ασθενείς με μελάνωμα είναι πολύ περιορισμένα και η παρέκταση των δεδομένων σε ενήλικες, έχει χρησιμοποιηθεί για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας. Μεταξύ των 5 έφηβων συμμετεχόντων με προχωρημένο μελάνωμα που έλαβαν θεραπεία στην KEYNOTE-051, κανένας ασθενής δεν είχε πλήρη ή μερική ανταπόκριση, και 1 ασθενής είχε σταθερή νόσο.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την πεμπρολιζουμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της πεμπρολιζουμάμπης μελετήθηκε σε 2.993 ασθενείς με μεταστατικό ή ανεγχείρητο μελάνωμα, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ή καρκίνωμα, οι οποίοι έλαβαν δόσεις εύρους: από 1 έως 10 mg/kg ΒΣ κάθε 2 εβδομάδες, 2 έως 10 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες ή 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

### Απορρόφηση

Η πεμπρολιζουμάμπη χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού και επομένως είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμη.

### Κατανομή

Σε συνέντευξη με μια περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή, ο όγκος κατανομής της πεμπρολιζουμάμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι μικρός (~6,0 l; CV: 20 %). Όπως είναι αναμενόμενο για ένα αντίσωμα, η πεμπρολιζουμάμπη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με έναν ειδικό τρόπο.

### Βιομετασχηματισμός

Η πεμπρολιζουμάμπη καταβολίζεται μέσω μη-ειδικών μονοπατιών. Ο μεταβολισμός δεν συμβάλλει στην κάθαρση της.

### Αποβολή

Η κάθαρση (CL) της πεμπρολιζουμάμπης είναι περίπου 23 % χαμηλότερη (γεωμετρικός μέσος όρος, 195 ml/ημέρα [CV %: 40 %]), μετά την επίτευξη της μέγιστης μεταβολής σε σταθεροποιημένη κατάσταση, σε σύγκριση με την πρώτη δόση (252 ml/ημέρα [CV %: 37 %]). Αυτή η μείωση της CL με το χρόνο, δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Η τιμή του γεωμετρικού μέσου όρου (CV%) για τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής είναι 22 ημέρες (32 %) σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην πεμπρολιζουμάμπη όπως εκφράζεται από την μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) ή από το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) της συγκέντρωσης στο πλάσμα με το χρόνο, αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση εντός του εύρους δόσης για την αποτελεσματικότητα. Οι συγκεντρώσεις της πεμπρολιζουμάμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκαν στις 16 εβδομάδες επανειλημμένης χορήγησης της δόσης, με ένα δοσολογικό σχήμα κάθε 3 εβδομάδες και η συστηματική συσσώρευση ήταν πολλαπλάσια κατά 2,1 φορές. Οι διάμεσες κατώτερες συγκεντρώσεις ( $C_{min}$ ) σε σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 22 µg/ml σε μια δόση των 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες και 29 µg/ml σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Η διάμεση επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου στη σταθεροποιημένη κατάσταση μέσα σε 3 εβδομάδες ( $AUC_{0-3 \text{ εβδομάδες}}$ ) ήταν 794 µg·ημέρα/ml σε μια δόση των 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδομάδες και 1.053 µg·ημέρα/ml σε μια δόση των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες.

Η παρατηρούμενη διάμεση τιμή της  $C_{min}$  στη σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά από χορήγηση 200 mg πεμπρολιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με cHL, ήταν έως 40 % υψηλότερη από ότι σε άλλους τύπους όγκων που αντιμετωπίστηκαν με την ίδια δοσολογία. Ωστόσο το εύρος των κατώτερων συγκεντρώσεων είναι παρόμοιο. Δεν υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές στις διάμεσες τιμές της  $C_{max}$  μεταξύ του cHL και άλλων τύπων όγκων. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας στο cHL και σε άλλους τύπους όγκων, αυτές οι διαφορές δεν είναι κλινικά σημαντικές.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Οι επιδράσεις διαφόρων συµμεταβλητών στη φαρµακοκινητική της πεμπρολιζουµάμπης αξιολογήθηκαν σε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών. Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν καµία κλινικά σηµαντική επίδραση στην κάθαρση της πεμπρολιζουµάμπης: ηλικία, (εύρος: 15-94 ετών), φύλο, φυλή, ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία, ήπια ή µέτρια ηπατική δυσλειτουργία και φορτίο του όγκου. Η σχέση µεταξύ του σωματικού βάρους και της κάθαρσης υποστηρίζει τη χρήση είτε σταθερής δόσης είτε δόσης µε βάση το σωματικό βάρος ώστε να παρέχει επαρκή και παρόμοιο έλεγχο στην έκθεση. Η έκθεση σε πεμπρολιζουµάμπη µε δοσολογία 2 mg/kg ΒΣ κάθε 3 εβδοµάδες µε βάση το βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς ( $\geq 3$  έως 17 ετών), είναι συγκρίσιµη µε εκείνη στους ενήλικες στην ίδια δόση.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση της πεμπρολιζουµάμπης αξιολογήθηκε µε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών σε ασθενείς µε ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση µε ασθενείς µε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σηµαντικές διαφορές στην κάθαρση της πεμπρολιζουµάμπης µεταξύ ασθενών µε ήπια ή µέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ασθενών µε φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η πεμπρολιζουµάμπη δεν έχει µελετηθεί σε ασθενείς µε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στην κάθαρση της πεμπρολιζουµάμπης αξιολογήθηκε µε φαρµακοκινητικές αναλύσεις πληθυσµών σε ασθενείς µε ήπια και µέτρια ηπατική δυσλειτουργία (όπως προσδιορίζεται µε τη χρήση των Κριτηρίων του Εθνικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ για τον Καρκίνο για την ηπατική δυσλειτουργία) σε σύγκριση µε ασθενείς µε φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σηµαντικές διαφορές στην κάθαρση της πεμπρολιζουµάμπης µεταξύ ασθενών µε ήπια ή µέτρια ηπατική δυσλειτουργία και µε φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η πεμπρολιζουµάμπη δεν έχει µελετηθεί σε ασθενείς µε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η ασφάλεια της πεμπρολιζουµάμπης αξιολογήθηκε σε µελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόµενης δόσης 1-µήνα και 6-µηνών σε πιθήκους *Cynomolgus* χορηγούµενο µε ενδοφλέβιες δόσεις των 6, 40 ή 200 mg/kg ΒΣ µία φορά την εβδοµάδα στη µελέτη του 1-µήνα και µία φορά κάθε δύο εβδοµάδες στη µελέτη των 6-µηνών, ακολουθούµενη από µια περίοδο 4-µηνών χωρίς χορήγηση θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήµατα τοξικολογικής σηµασίας και το επίπεδο µη παρατηρούµενης ανεπιθύµητης επίδρασης (NOAEL) και στις δύο µελέτες ήταν  $\geq 200$  mg/kg ΒΣ, το οποίο παρήγαγε

έκθεση 19 και 94 φορές πολλαπλάσια της έκθεσης στους ανθρώπους σε δόσεις των 10 και των 2 mg/kg ΒΣ, αντιστοίχως. Το πολλαπλάσιο της έκθεσης μεταξύ του NOAEL και της δόσης των 200 mg στον άνθρωπο ήταν 74.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με την πεμπρολιζουμάμπη. Το μονοπάτι PD-1/PD-L1 πιστεύεται ότι εμπλέκεται στη διατήρηση της ανεκτικότητας στο έμβryo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρεμπόδιση του σήματος του PD-L1 σε μοντέλα ποντικών σε κατάσταση κύησης, έχει δείχθει ότι διακόπτει την ανεκτικότητα στο έμβryo και οδηγεί σε μια αύξηση της απώλειας του εμβρύου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα με την πεμπρολιζουμάμπη. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 1-μήνα και 6-μηνών σε πιθήκους, δεν υπήρξαν αξιοσημείωτες επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής αρσενικών και θηλυκών πιθήκων. Ωστόσο, πολλά ζώα σε αυτές τις μελέτες δεν ήταν σεξουαλικά ώριμα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-ιστιδίνη  
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική  
Σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 80 (E433)  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο  
2 χρόνια.

#### Μετά από την προετοιμασία του διαλύματος προς έγχυση

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2 °C έως 8 °C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25 °C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

4 ml πυκνού διαλύματος σε διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I των 10 ml, με επικαλυμμένο γκρι πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο ή βρωμοβουτύλιο και με σφράγιση αλουμινίου με ένα πώμα



χρώματος σκούρο μπλε, τύπου flip-off, που περιέχει 100 mg πεμπρολιζουμάμπης.

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφήστε το φιαλίδιο να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25 °C ή χαμηλότερη).
- Πριν την αραιώση, το φιαλίδιο με το υγρό μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασίες 25 °C ή χαμηλότερες) για έως 24 ώρες.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και για αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρηθούν οπτικά σωματίδια.
- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο έως 4 ml (100 mg) του πυκνού διαλύματος και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ή γλυκόζη 50 mg/ml (5%), ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1 έως 10 mg/ml. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια περίσσεια των 0,25 ml (συνολικό περιεχόμενο ανά φιαλίδιο 4,25 ml) ώστε να εξασφαλιστεί η ανάκτηση των 4 ml του πυκνού διαλύματος. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2 °C έως 8 °C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25 °C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια μπορεί να παρατηρηθούν στο αραιωμένο διάλυμα. Χορηγήστε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης σε 30 λεπτά, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5 μm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το KEYTRUDA είναι μόνον για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1024/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Μαρτίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

AstraZeneca Pharmaceuticals LP  
Frederick Manufacturing Center (FMC)  
633 Research Court  
Frederick, Maryland 21703  
ΗΠΑ

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

MSD Biotech B.V.  
Vollenhovermeer 2  
5347 JV Oss  
Ολλανδία

Boehringer Ingelheim Fremont, Inc. (BIF)  
6701 Kaiser Drive  
Fremont, California 94555  
ΗΠΑ

MSD International GmbH (DUB)  
Drynam Road  
Swords, Dublin K67 P263  
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Βέλγιο

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

### **• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την πρώτη κυκλοφορία του KEYTRUDA σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο την αύξηση της ευαισθητοποίησης των ασθενών και/ή αυτών που τους φροντίζουν όσον αφορά τα σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με την πρόωμη αναγνώριση/ταυτοποίηση των πιθανών μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (imARs).

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το KEYTRUDA, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/εκείνοι που τους φροντίζουν, οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το KEYTRUDA έχουν πρόσβαση/τους παρέχεται το εκπαιδευτικό υλικό για τον Ασθενή.

**Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ασθενή** θα πρέπει να περιέχει:

- Την κάρτα ασθενούς

Η κάρτα ασθενούς θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Περιγραφή των κύριων σημείων ή συμπτωμάτων των μεσολαβούμενων από το ανοσοποιητικό ανεπιθύμητων ενεργειών (imARs) και της σπουδαιότητας της ενημέρωσης του θεράποντα γιατρού τους αμέσως, εάν τα συμπτώματα εμφανιστούν
- Τη σημασία του να μην προσπαθήσει κάποιος να αντιμετωπίσει μόνος του οποιαδήποτε συμπτώματα χωρίς να συμβουλευτεί πρώτα τον επαγγελματία υγείας
- Τη σημασία του να έχει πάντα κάποιος μαζί του, την κάρτα ασθενούς για να την επιδείξει σε όλες τις ιατρικές επισκέψεις σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, πέρα

από εκείνον που συνταγογραφεί το φάρμακο (π.χ. επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης επείγουσών πρώτων βοηθειών).

Η κάρτα υπενθυμίζει στους ασθενείς τα βασικά συμπτώματα που πρέπει να αναφερθούν αμέσως στον γιατρό/νοσοκόμο. Περιέχει επίσης την προτροπή να αναφέρονται τα στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντα γιατρού και να προειδοποιούνται άλλοι γιατροί ότι ο ασθενής λαμβάνει αγωγή με KEYTRUDA.

• **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
1. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα καταθέσει την τελική αναφορά της μελέτης για την μελέτη P204: Μία Φάσης III, Τυχαιοποιημένη, Ανοιχτού σχεδιασμού, Κλινική Δοκιμή για τη Σύγκριση του Pembrolizumab με την Μπρεντουξιμάβη Βεδοτίνη σε Άτομα με Υποτροπιάζον ή Ανθεκτικό Κλασικό Λέμφωμα Hodgkin – Τελική Αναφορά Μελέτης	4Q 2025
2. Η αξία των βιοδεικτών για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του pembrolizumab θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, ειδικά:  Επιπρόσθετοι βιοδείκτες, άλλοι από την κατάσταση της έκφρασης του PD-L1 με Ανοσοϊστοχημεία (IHC) (π.χ. PD-L2, υπογραφή RNA κλπ.) που μπορούν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab θα πρέπει να ερευνηθούν μαζί με περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με το πρότυπο έκφρασης του PD-L1 που θα ληφθούν από την σε εξέλιξη από την μελέτη της επικουρικής θεραπείας για μελάνωμα Σταδίου II που έχει εξαιρεθεί (KN716): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Γονιδιωματικές αναλύσεις με τη χρήση προσδιορισμού αλληλουχίας όλων των εξωνίων (whole exome sequencing) ή/και αλληλουχίας RNA (π.χ. Nanostring RNA γονιδιακή υπογραφή)</li> <li>• Ανοσοϊστοχημική (IHC) χρώση PD-L2</li> <li>• Δεδομένα RNA και του πρωτεομικού προφίλ στον ορό (proteomic serum profiling)</li> </ul>	4Q 2024
3. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει την τελική αναφορά της μελέτης με τα δεδομένα της RFS/DMFS και της OS για την μελέτη KN054: Μία Κλινική Δοκιμή Φάσης III του Pembrolizumab (MK-3475) σε Άτομα με υψηλού κινδύνου Σταδίου III μελάνωμα, το οποίο έχει πλήρως εξαιρεθεί – Τελική Αναφορά Μελέτης	4Q 2027
4. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): με σκοπό να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του Keytruda σε ασθενείς με MSI-H/dMMR καρκίνους γαστρικού, χοληφόρων και λεπτού εντέρου, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει τα αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένων των ORR δεδομένων από τις κοορτές K και L της μελέτης KEYNOTE-158, μία Φάσης II μελέτη που διερευνά το pembrolizumab (MK-3475) σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.	1Q 2025
5. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Με σκοπό να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab ως επικουρική θεραπεία σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα Σταδίου IIB ή IIC, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει την κατά το πρωτόκολλο καθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση της OS για την μελέτη KN716: Μία Κλινική Δοκιμή Φάσης III του Pembrolizumab (MK-3475) σε Άτομα με υψηλού-κινδύνου Σταδίου II μελάνωμα το οποίο έχει πλήρως εξαιρεθεί- Αναφορά Κλινικής Μελέτης	4Q 2028

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>6. Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Με σκοπό να χαρακτηριστεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του Keytruda για την επικουρική θεραπεία ενηλίκων με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής, ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει τα δεδομένα της τελικής ανάλυσης της OS της μελέτης KEYNOTE-091. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να καταθέσει επικαιροποιημένα δεδομένα για την θεραπεία μετά την εξέλιξη της νόσου, και συγκεκριμένα επί της πρόσληψης και δραστηριότητας του anti-PD(L)1 σε ασθενείς που προηγουμένως είχαν λάβει επικουρικό pembrolizumab – Τελική αναφορά Μελέτης</p>	3Q 2026

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
pembrolizumab  
100 mg/4 ml

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Ένα φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 100 mg pembrolizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg pembrolizumab.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση.  
Για εφάπαξ χρήση μόνο.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην ανακινείτε.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για έως και 96 ώρες μέσα σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην Καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1024/002 (1 φιαλίδιο)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
pembrolizumab  
100 mg/4 ml  
IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### KEYTRUDA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να φυλάξετε την κάρτα μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το KEYTRUDA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το KEYTRUDA
3. Πώς σας χορηγείται το KEYTRUDA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το KEYTRUDA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το KEYTRUDA και ποια είναι η χρήση του

Το KEYTRUDA περιέχει τη δραστική ουσία πεμπρολιζουμάμπη, η οποία είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Το KEYTRUDA δρα βοηθώντας το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τον καρκίνο σας.

Το KEYTRUDA χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία:

- ενός είδους καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα
- ενός είδους καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται κλασικό λέμφωμα Hodgkin
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται καρκίνος της ουροδόχου κύστης (καρκίνωμα του ουροθηλίου)
- ενός είδους καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου που ονομάζεται καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου από πλακώδη κύτταρα
- ενός είδους καρκίνου του νεφρού που ονομάζεται καρκίνωμα των νεφρών
- ενός είδους καρκίνου που προσδιορίζεται ότι έχει υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) ή ανεπάρκεια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων (dMMR) στο παχύ έντερο ή στο ορθό (ονομάζεται ορθοκολικός καρκίνος), στην μήτρα (ονομάζεται καρκίνος του ενδομητρίου), στον στόμαχο (ονομάζεται γαστρικός καρκίνος), στο λεπτό έντερο (ονομάζεται καρκίνος του λεπτού εντέρου), ή του χοληφόρου πόρου ή της χοληδόχου κύστης (ονομάζεται καρκίνος των χοληφόρων οδών)
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται καρκίνωμα του οισοφάγου
- ενός είδους καρκίνου του μαστού που ονομάζεται τριπλά-αρνητικός καρκίνος του μαστού
- ενός είδους καρκίνου της μήτρας που ονομάζεται καρκίνωμα του ενδομητρίου
- ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται καρκίνος του τραχήλου της μήτρας
- ενός είδους καρκίνου του στομάχου που ονομάζεται αδενοκαρκίνωμα στομάχου ή γαστροοισοφαγικής συμβολής
- ενός είδους καρκίνου του χοληφόρου πόρου ή της χοληδόχου κύστης που ονομάζεται καρκίνωμα χοληφόρων οδών

Το KEYTRUDA χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους :

- ηλικίας 3 ετών και άνω για τη θεραπεία ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται κλασικό λέμφωμα Hodgkin
- ηλικίας 12 ετών και άνω για τη θεραπεία ενός είδους καρκίνου που ονομάζεται μελάνωμα.

Οι ασθενείς λαμβάνουν το KEYTRUDA όταν ο καρκίνος τους έχει εξαπλωθεί ή όταν δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς λαμβάνουν το KEYTRUDA, αφού υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης του μελανώματος, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα ή του καρκινώματος των νεφρών, ώστε να αποτρέψουν την επανεμφάνιση του καρκίνου τους (επικουρική θεραπεία).

Οι ασθενείς λαμβάνουν το KEYTRUDA πριν την χειρουργική επέμβαση (νεοεπιχειρητική αγωγή) ώστε να θεραπεύσουν τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ή τον τριπλά-αρνητικό καρκίνο του μαστού και έπειτα συνεχίζουν την λήψη KEYTRUDA μετά την χειρουργική επέμβαση (επικουρική αγωγή) ώστε να αποτρέψουν την επανεμφάνιση του καρκίνου τους.

Το KEYTRUDA μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα. Είναι σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων αυτών φαρμάκων. Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας δοθεί το KEYTRUDA

Δεν θα πρέπει να σας δοθεί το KEYTRUDA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πεμπρολιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6, «Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες»). Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουροι.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν λάβετε το KEYTRUDA.

Πριν πάρετε το KEYTRUDA, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:

- έχετε μια αυτοάνοση νόσο (μια κατάσταση όπου το σώμα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα)
- έχετε πνευμονία ή φλεγμονή στους πνεύμονες σας (που ονομάζεται πνευμονίτιδα)
- είχατε λάβει προηγουμένως ipilimumab, ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του μελανώματος, και εμφανίσατε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω αυτού του φαρμάκου
- είχατε μια αλλεργική αντίδραση σε άλλες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα
- έχετε ή είχατε χρόνια ιογενή λοίμωξη του ήπατος, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β (HBV) ή της ηπατίτιδας C (HCV)
- έχετε λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) ή το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)
- έχετε ηπατική βλάβη
- έχετε νεφρική βλάβη
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (αρχέγονο κύτταρο) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρχέγονα κύτταρα από δότη (αλλογενής)

Όταν πάρετε το KEYTRUDA, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, μπορεί ορισμένες φορές να γίνουν απειλητικές για τη ζωή και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας σας. Μπορεί να εμφανίσετε περισσότερες από μία ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτόχρονα.

Εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις, καλέστε ή δείτε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει άλλα φάρμακα για να εμποδίσει την εμφάνιση πιο σοβαρών επιπλοκών και για να μειώσει τα συμπτώματά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει την επόμενη δόση του KEYTRUDA ή να σας σταματήσει τη θεραπεία με το KEYTRUDA.

- φλεγμονή των πνευμόνων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει δύσπνοια, πόνο στο θώρακα ή βήχα
- φλεγμονή των εντέρων, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει διάρροια ή περισσότερες κινήσεις του εντέρου από ότι συνήθως, μαύρα, σε μορφή πίσσας, κολλώδη κόπρανα ή κόπρανα με αίμα ή βλέννα, σοβαρός πόνος στο στομάχι ή ευαισθησία, ναυτία, έμετος
- φλεγμονή του ήπατος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ναυτία ή έμετο, αίσθημα λιγότερης πείνας, πόνο στη δεξιά πλευρά του στομάχου, κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών, σκουρόχρωμα ούρα ή αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό
- φλεγμονή των νεφρών, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στην ποσότητα ή στο χρώμα των ούρων σας
- φλεγμονή των ορμονικών αδένων (ιδιαίτερα του θυρεοειδούς, της υπόφυσης και των επινεφριδίων), η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ταχύ καρδιακό παλμό, απώλεια βάρους, αυξημένη εφίδρωση, αύξηση σωματικού βάρους, τριχόπτωση, αίσθηση ψυχρού, δυσκοιλιότητα, βαθύτερη φωνή, πόνοι στους μύες, ζάλη ή λιποθυμία, πονοκέφαλοι που δεν θα υποχωρήσουν ή ασυνήθιστος πονοκέφαλος
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης (οξέα στο αίμα που παράγονται από τον διαβήτη), συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν αίσθημα μεγαλύτερης πείνας ή δίψας από ότι συνήθως, ανάγκη για πιο συχνή ούρηση ή απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης ή αδιαθεσίας, πόνο στο στομάχι, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία, μία γλυκιά μυρωδιά στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας, ή μια διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας
- φλεγμονή στα μάτια, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολές στην όραση
- φλεγμονή στους μύες, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μυϊκό πόνο ή αδυναμία
- φλεγμονή του καρδιακού μυ, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει δύσπνοια, ανώμαλο καρδιακό παλμό, αίσθημα κόπωσης ή πόνο στο θώρακα
- φλεγμονή στο πάγκρεας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει πόνο στην κοιλιά, ναυτία και έμετο
- φλεγμονή του δέρματος, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει εξάνθημα, κνησμό, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων
- σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό διαταραχή που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα, τα μάτια ή/και τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση)
- φλεγμονή του εγκεφάλου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει σύγχυση, πυρετό, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα)
- πόνος, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, προβλήματα με την ουροδόχο κύστη ή με το έντερο συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για πιο συχνή ούρηση, της ακράτειας ούρων, της δυσκολίας στην ούρηση και της δυσκοιλιότητας (μυελίτιδα)
- φλεγμονή και ουλές στους χοληφόρους πόρους, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην άνω δεξιά πλευρά του στομάχου, οίδημα του ήπατος ή του σπληνός, κόπωση, κνησμός ή κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού των οφθαλμών (σκληρυντική χολαγγειίτιδα)
- φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα)
- μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδή αδένου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει μυϊκές κράμπες ή σπασμούς, κόπωση και αδυναμία (υποπαραθυρεοειδισμός)
- αντιδράσεις κατά την έγχυση, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, κνησμό ή εξάνθημα, ζάλη ή πυρετό

**Επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νόσου αντίδρασης του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) σε ανθρώπους που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (αρχέγονο κύτταρο) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρχέγονα κύτταρα από δότη (αλλογενής).** Αυτές οι επιπλοκές μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Μπορεί να εμφανιστούν εάν είχατε υποβληθεί στο παρελθόν σε αυτό το είδος της μεταμόσχευσης ή εάν υποβληθείτε στο μέλλον. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, φλεγμονή στο ήπαρ, πόνο στην κοιλιά ή διάρροια.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μη δώσετε το KEYTRUDA σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών, με εξαίρεση τα παιδιά:

- με κλασικό λέμφωμα Hodgkin ηλικίας 3 ετών και άνω
- με μελάνωμα ηλικίας 12 ετών και άνω.



## **Άλλα φάρμακα και KEYTRUDA**

Ενημερώστε τον γιατρό σας

- Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μπορεί να κάνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα πιο αδύναμο. Παραδείγματα αυτών μπορεί να περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή όπως η πρεδνιζόνη. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του KEYTRUDA. Ωστόσο μόλις λάβετε τη θεραπεία του KEYTRUDA, ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει κορτικοστεροειδή για να μειώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να έχετε με το KEYTRUDA. Τα κορτικοστεροειδή μπορεί επίσης να σας δοθούν πριν λάβετε το KEYTRUDA σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, για την πρόληψη και/ή αντιμετώπιση της ναυτίας, του έμετου και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία.
- Εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

## **Κύηση**

- Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το KEYTRUDA εάν είστε έγκυος εκτός εάν ο γιατρός σας, σας το συστήσει συγκεκριμένα.
- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Το KEYTRUDA μπορεί να προκαλέσει βλάβη ή το θάνατο στο αγέννητο μωρό σας.
- Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιήσετε επαρκή αντισύλληψη για όσο διάστημα λαμβάνετε τη θεραπεία του KEYTRUDA και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση σας.

## **Θηλασμός**

- Εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Μην θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε το KEYTRUDA.
- Δεν είναι γνωστό εάν το KEYTRUDA περνά στο μητρικό γάλα.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το KEYTRUDA έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Το αίσθημα ζάλης, κόπωσης ή αδυναμίας είναι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του KEYTRUDA. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα αφού σας δοθεί το KEYTRUDA, εκτός εάν είστε σίγουροι ότι αισθάνεστε καλά.

## **3. Πώς σας χορηγείται το KEYTRUDA**

Το KEYTRUDA θα σας δοθεί σε νοσοκομείο ή σε κλινική υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

- Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA σε ενήλικες είναι είτε 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, είτε 400 mg κάθε 6 εβδομάδες.
- Η συνιστώμενη δόση του KEYTRUDA σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 3 ετών και άνω με κλασικό λέμφωμα Hodgkin και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με μελάνωμα, είναι 2 mg/kg βάρους σώματος (μέχρι ένα μέγιστο των 200 mg) κάθε 3 εβδομάδες.
- Ο γιατρός σας, θα σας δώσει το KEYTRUDA μέσω έγχυσης στη φλέβα σας (ενδοφλεβίως) για περίπου 30 λεπτά.
- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσες θεραπείες θα χρειαστείτε.

## **Εάν χάσετε μια συνεδρία για τη λήψη του KEYTRUDA**

- Καλέστε αμέσως τον γιατρό σας για να επαναπρογραμματίσετε τη συνεδρία σας.
- Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση του φαρμάκου σας.

## **Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το KEYTRUDA**

Η διακοπή της θεραπείας σας μπορεί να σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το KEYTRUDA, εκτός και αν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στην κάρτα ασθενούς που σας έχει δοθεί από τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτή την κάρτα και να την παρουσιάσετε στον σύντροφο σας ή σε όσους σας φροντίζουν.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όταν πάρετε το KEYTRUDA, μπορεί να έχετε ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Δείτε την παράγραφο 2.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με την πεμπρολιζουμάμπη μόνο:

##### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- πονοκέφαλος
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια, πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
- κνησμός, δερματικό εξάνθημα
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος άρθρωσης
- αίσθημα κόπωσης, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, οίδημα, πυρετός

##### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία), μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα)
- αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση του φαρμάκου
- υπερδραστήριοι θυρεοειδής, έξαψη
- μειωμένο νάτριο, κάλιο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ζάλη, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια, έλλειψη ενέργειας, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- υπέρταση
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, ξηροστομία
- φλεγμονή του ήπατος
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, φλεγμονή του δέρματος, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους, ξηρό, κνηστώδες δέρμα, τριχόπτωση, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος στα χέρια ή στα πόδια, πόνος της άρθρωσης με οίδημα
- ασθένεια τύπου γρίπης, ρίγη
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, αυξημένο ασβέστιο στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός

### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα), φλεγμονώδης αντίδραση κατά των αιμοπεταλίων, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα)
- μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα, τα μάτια και/ή τους λεμφαδένες (σαρκοειδωση)
- μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου, φλεγμονή του θυρεοειδούς
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης
- μία κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα, επιληπτική κρίση (σπασμοί)
- φλεγμονή των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός, κνησμός ή ερυθρότητα, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως, το να βλέπει κάποιος στίγματα
- φλεγμονή του καρδιακού μυ, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως δύσπνοια, ανώμαλος καρδιακός παλμός, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά, φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά
- φλεγμονή στο πάγκρεας, φλεγμονή του στομάχου, έλκος που αναπτύσσεται στον βλεννογόνο του στομάχου σας ή στο άνω μέρος του λεπτού εντέρου σας
- πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη, αλλαγή χρώματος τριχών
- φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- φλεγμονή των νεφρών
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο

### **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

- μια κατάσταση που ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί πάρα πολλά κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις, τα οποία ονομάζονται ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα που μπορεί να προκαλέσουν διάφορα συμπτώματα, φλεγμονώδης αντίδραση κατά των ερυθροκυττάρων, αίσθημα αδυναμίας, λιποθυμική τάση, δύσπνοια ή εάν το δέρμα σας δείχνει χλωμό (σημεία χαμηλού επιπέδου των ερυθροκυττάρων, πιθανόν λόγω ενός τύπου αναιμίας που ονομάζεται αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς)
- μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδή αδένου, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως μυϊκές κράμπες ή σπασμοί, κόπωση και αδυναμία
- προσωρινή φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση των άκρων (σύνδρομο Guillain-Barré), φλεγμονή στον εγκέφαλο, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως σύγχυση, πυρετός, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα), πόνος, μούδιασμα, μυρμηκίαση ή αδυναμία στα χέρια ή στα πόδια, προβλήματα με την ουροδόχο κύστη ή με το έντερο συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για πιο συχνή ούρηση, της ακράτειας ούρων, της δυσκολίας στην ούρηση και της δυσκοιλιότητας (μυελίτιδα), οίδημα του οπτικού νεύρου το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια όρασης στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς, πόνο με την κίνηση των οφθαλμών, ή/και απώλεια της έγχρωμης όρασης (οπτική νευρίτιδα), φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, η οποία ενδέχεται να εκδηλώνεται με ακαμψία του αυχένα, κεφαλαλγία, πυρετό, ευαισθησία των ματιών στο φως, ναυτία ή έμετο (μηνιγγίτιδα)
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- οπή στο λεπτό έντερο
- φλεγμονή στους χοληφόρους πόρους
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (σύνδρομο Stevens Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση), ευαίσθητα κόκκινα εξογκώματα κάτω από το δέρμα
- νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους αδένες που παράγουν υγρασία στο σώμα, όπως δάκρυα και σάλιο (σύνδρομο Sjogren)
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης που ενδέχεται να εμφανίζεται ως συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία:

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία)
- μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς
- μειωμένο κάλιο στο αίμα, αίσθημα λιγότερης πείνας
- πρόβλημα με τον ύπνο
- φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια, πονοκέφαλος
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια, έμετος, ναυτία, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα
- τριχόπτωση, κνησμός, δερματικό εξάνθημα
- πόνος στους μύες και στα οστά, πόνος της άρθρωσης
- αίσθημα κόπωσης, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, πυρετός
- αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα) με πυρετό, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα, λεμφοκύτταρα)
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση του φαρμάκου
- μειωμένη έκκριση ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, φλεγμονή του θυρεοειδούς, υπερδραστικός θυρεοειδής
- μειωμένο νάτριο ή ασβέστιο στο αίμα
- ζάλη, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας, έλλειψη ενέργειας
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- υπέρταση
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, φλεγμονή του στομάχου, ξηροστομία
- φλεγμονή του ήπατος
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, φλεγμονή του δέρματος, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή, ξηρό, κνησμώδες δέρμα
- μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος στα χέρια ή στα πόδια, πόνος της άρθρωσης με οίδημα
- οξεία νεφρική βλάβη
- οίδημα, ασθένεια τύπου γρίπης, ρίγη
- αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα, αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου αλκαλική φωσφατάση, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός, αυξημένο ασβέστιο στο αίμα

### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

- ένας αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα)
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης
- φλεγμονή στον εγκέφαλο, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως σύγχυση, πυρετός, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα), επιληπτική κρίση (σπασμοί)
- φλεγμονή του καρδιακού μύ, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως δύσπνοια, ανώμαλος καρδιακός παλμός, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά, φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- φλεγμονή στο πάγκρεας, έλκος που αναπτύσσεται στο βλεννογόνο του στομάχου σας ή στο άνω μέρος του λεπτού εντέρου σας
- πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη
- φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες
- φλεγμονή των νεφρών, φλεγμονή της κύστης, η οποία μπορεί να παρουσιάζεται ως συχνή ή/και επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα
- αυξημένα επίπεδα αμυλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο

### **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

- φλεγμονώδης αντίδραση κατά των αιμοπεταλίων ή των ερυθροκυττάρων
- μία διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορεί να επηρεάσει τους πνεύμονες, το δέρμα, τα μάτια και/ή τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση)
- μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδή αδένου, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως μυϊκές κράμπες ή σπασμοί, κόπωση και αδυναμία
- μία κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα, μία παροδική φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί πόνο, αδυναμία και παράλυση στα άκρα (σύνδρομο Guillain-Barré), οίδημα του οπτικού νεύρου το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια όρασης στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς, πόνο με την κίνηση των οφθαλμών, ή/και απώλεια της έγχρωμης όρασης (οπτική νευρίτιδα)
- φλεγμονή των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός, κνησμός ή ερυθρότητα, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως, το να βλέπει κάποιος στίγματα
- οπή στο λεπτό έντερο
- φλεγμονή των χοληφόρων οδών
- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (σύνδρομο Stevens Johnson), ευαίσθητα κόκκινα εξογκώματα κάτω από το δέρμα, αλλαγή χρώματος τριχών
- νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους αδένες που παράγουν υγρασία στο σώμα, όπως δάκρυα και σάλιο (σύνδρομο Sjogren)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με την πεμπρολιζουμάμπη σε συνδυασμό με το axitinib ή το lenvatinib:

### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)**

- ουρολοιμώξεις (αυξημένη συχνότητα ούρησης και πόνος κατά την αποβολή ούρων)
- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων
- μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου
- αίσθημα λιγότερης πείνας
- πονοκέφαλος, μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης σας
- υπέρταση
- δύσπνοια, βήχας
- διάρροια, πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα
- δερματικό εξάνθημα, κνησμός
- πόνος της άρθρωσης, πόνος στους μύες και στα οστά, μυϊκός πόνος, πόνοι ή ευαισθησία, πόνος στα χέρια ή στα πόδια

- αίσθημα κόπωσης, ασυνήθιστη κόπωση ή αδυναμία, οίδημα, πυρετός
- αυξημένα επίπεδα λιπάσης, ενός ενζύμου που διασπά τα λιπαρά, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, έλεγχος νεφρικής λειτουργίας μη φυσιολογικός

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)**

- λοίμωξη του πνεύμονα
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, λευκοκύτταρα), μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιο εύκολη δημιουργία μωλώπων ή πιο εύκολη αιμορραγία)
- αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση του φαρμάκου
- μειωμένη έκκριση των ορμονών που παράγονται από τα επινεφρίδια, υπερδραστήριος θυρεοειδής, φλεγμονή του θυρεοειδούς
- μειωμένο νάτριο, κάλιο ή ασβέστιο στο αίμα
- πρόβλημα με τον ύπνο
- ζάλη, φλεγμονή των νεύρων που προκαλεί μούδιασμα, αδυναμία, μυρμηκίαση ή πόνο με αίσθηση καύσου στα χέρια και πόδια, έλλειψη ενέργειας
- ξηροφθαλμία
- μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- φλεγμονή των πνευμόνων
- φλεγμονή των εντέρων, φλεγμονή στο πάγκρεας, φλεγμονή του στομάχου, ξηροστομία
- φλεγμονή του ήπατος
- κόκκινο διογκωμένο εξάνθημα ορισμένες φορές με φουσκάλες, φλεγμονή του δέρματος, ξηρό δέρμα, δερματικό πρόβλημα που μοιάζει με ακμή, τριχόπτωση
- πόνος της άρθρωσης με οίδημα
- φλεγμονή των νεφρών
- ασθένεια τύπου γρίπης, ρίγη
- αυξημένα επίπεδα αμιλάσης, ενός ενζύμου που διασπά το άμυλο, αυξημένη χολερυθρίνη στο αίμα, αυξημένα επίπεδα στο αίμα του ηπατικού ενζύμου γνωστό ως αλκαλική φωσφατάση, αυξημένο ασβέστιο στο αίμα

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)**

- ένας αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινόφιλα)
- φλεγμονή στην υπόφυση που βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου
- διαβήτη τύπου 1, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης
- μια κατάσταση κατά την οποία οι μύες εξασθενούν και κουράζονται εύκολα, φλεγμονή στον εγκέφαλο, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως σύγχυση, πυρετός, προβλήματα με τη μνήμη ή επιληπτικές κρίσεις/σπασμοί (εγκεφαλίτιδα)
- φλεγμονή των οφθαλμών, πόνος του οφθαλμού, ερεθισμός, κνησμός ή ερυθρότητα, δυσάρεστη ευαισθησία στο φως, το να βλέπει κάποιος στίγματα
- φλεγμονή του καρδιακού μύ, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί ως δύσπνοια, ανώμαλος καρδιακός παλμός, αίσθημα κόπωσης ή πόνος στο θώρακα, συσσώρευση υγρού γύρω από την καρδιά
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων
- έλκος που αναπτύσσεται στο βλεννογόνο του στομάχου σας ή στο άνω μέρος του λεπτού εντέρου σας
- ξηρό, κνησμώδες δέρμα, πυκνή/παχιά, ορισμένες φορές φολιδώδης ανάπτυξη του δέρματος, κηλίδες δέρματος που έχουν χάσει το χρώμα τους, μικρά δερματικά εξογκώματα, όζοι ή έλκη, αλλαγή χρώματος τριχών
- φλεγμονή του ελύτρου που περιβάλλει τους τένοντες

#### **Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)**

- μειωμένη λειτουργία του παραθυρεοειδή αδένα, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως μυϊκές κράμπες ή σπασμοί, κόπωση και αδυναμία
- οίδημα του οπτικού νεύρου που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια όρασης στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς, πόνο με την κίνηση των οφθαλμών, ή/και απώλεια της έγχρωμης όρασης (οπτική νευρίτιδα)
- οπή στο λεπτό έντερο

- κνησμός, φουσκάλες στο δέρμα, ξεφλούδισμα ή πληγές, ή/και έλκη στο στόμα ή στο βλεννογόνο της μύτης, στο λαιμό ή στην περιοχή των γεννητικών οργάνων (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή σύνδρομο Stevens Johnson)
- νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους αδένες που παράγουν υγρασία στο σώμα, όπως δάκρυα και σάλιο (σύνδρομο Sjogren)
- φλεγμονή της ουροδόχου κύστης, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως συχνή και/ή επώδυνη ούρηση, επιτακτική ούρηση, αιματουρία, άλγος ή πίεση στην κάτω κοιλιακή χώρα

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το KEYTRUDA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2 °C έως 8 °C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25 °C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

Μη φυλάσσετε οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο μέρος του διαλύματος έγχυσης για επόμενη χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το KEYTRUDA**

Η δραστική ουσία είναι η πεμπρολιζουμάμητη.

Ένα φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 100 mg πεμπρολιζουμάμης.

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg πεμπρολιζουμάμης.

Τα άλλα συστατικά είναι η L-ιστιδίνη, η L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, η σακχαρόζη, το πολυσορβικό 80 και το ύδωρ για ενέσιμα.

#### **Εμφάνιση του KEYTRUDA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το KEYTRUDA είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα, με pH 5,2 – 5,8.

Είναι διαθέσιμο σε κουτιά που περιέχουν ένα γυάλινο φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

### **Παρασκευαστής**

Organon Heist by  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Βέλγιο

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_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 0)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
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 A.Φ.B.E.E.  
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

**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@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@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  
inform\_pt@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 (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

### **Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνον σε επαγγελματίες υγείας:**

#### Προετοιμασία και χορήγηση της έγχυσης

- Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.
- Αφήστε το φιαλίδιο να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25 °C ή χαμηλότερη).
- Πριν την αραιώση, το φιαλίδιο με το υγρό μπορεί να μείνει εκτός ψυγείου (σε θερμοκρασίες 25 °C ή χαμηλότερες) για έως 24 ώρες.
- Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια και για αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν παρατηρηθούν οπτικά σωματίδια.
- Λάβετε τον απαιτούμενο όγκο έως 4 ml (100 mg) του πυκνού διαλύματος και μεταφέρετε τον εντός ενός σάκου ενδοφλέβιας χορήγησης που περιέχει χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9 %) ή γλυκόζη 50 mg/ml (5 %), ώστε να παρασκευαστεί ένα αραιωμένο διάλυμα με τελική συγκέντρωση εύρους από 1 έως 10 mg/ml. Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια περίσσεια των 0,25 ml (συνολικό περιεχόμενο ανά φιαλίδιο 4,25 ml) ώστε να εξασφαλιστεί η ανάκτηση των 4 ml του πυκνού διαλύματος. Αναμιγνύετε το αραιωμένο διάλυμα με ήπια αναστροφή.
- Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν, αφού αραιωθεί, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να καταψύχεται. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, η χημική και φυσική σταθερότητα του KEYTRUDA κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 96 ώρες στους 2 °C έως 8 °C. Αυτός ο χρόνος φύλαξης των 96 ωρών μπορεί να περιλαμβάνει μέχρι και 6 ώρες φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (στους 25 °C ή χαμηλότερη). Εάν έχει προηγηθεί ψύξη, θα πρέπει να επιτραπεί τα φιαλίδια και/ή οι σάκοι ενδοφλέβιας χορήγησης να έρθουν προηγουμένως σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια μπορεί να παρατηρηθούν στο αραιωμένο διάλυμα. Χορηγήστε ενδοφλεβίως το διάλυμα έγχυσης σε 30 λεπτά, χρησιμοποιώντας ένα εν-σειρά (in-line) ή επιπρόσθετο (add-on) στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης, φίλτρο μεγέθους πόρου 0,2 έως 5 μm.
- Μη συγχωρηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας γραμμής έγχυσης.
- Το KEYTRUDA είναι μόνον για εφάπαξ χρήση. Απορρίψτε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν που έχει παραμείνει στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.