

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg pembrolizumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

25 mg pembrolizumabot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

A pembrolizumab egy humanizált monoklonális programozott sejthalál receptor-1- (PD-1) gátló antitest (IgG4 kappa izotípus, az Fc-régióban stabilizáló szekvenciamódosulással), amit kínai hőrcsőg-ovariumsejtekből rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Átlátszó – enyhén opaleszkáló, színtelen – kissé sárga, 5,2–5,8 pH-jú oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Melanoma

A KEYTRUDA monoterápiában az előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatizáló) melanomában szenvedő felnőttek és 12 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

A KEYTRUDA monoterápiában a IIB, IIC vagy III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére javallott olyan felnőtteknél, valamint 12 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akik teljes reszekción estek át (lásd 5.1 pont).

Nem kissejtes tüdő carcinoma (NSCLC)

A KEYTRUDA neoadjuváns kezelésként, platina-tartalmú kemoterápiával kombinálva, majd ezt követően adjuváns kezelésként, monoterápiában adva olyan, reszekábilis nem kissejtes tüdő carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél nagy a kiújulás kockázata (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan, nem kissejtes tüdő carcinomában szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére javallott, akiknél a teljes reszekció és a platina-tartalmú kemoterápia után nagy a kiújulás kockázata (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

A KEYTRUDA monoterápiában a metasztatizáló, nem kissejtes tüdő carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál, $\geq 50\%$ -os TPS (Tumor Proportion Score – PD-L1-et expresszáló tumorsejt arány) mellett, EGFR- (epidermal growth factor receptor, epidermális növekedési faktor receptor) vagy ALK- (anaplastic lymphoma kinase, anaplasztikus limfóma kináz) pozitív tumor mutáció jelenléte nélkül.

A KEYTRUDA pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinálva metasztatizáló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdő carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknek a daganata nem hordoz EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkat.

A KEYTRUDA karboplatinval és vagy paklitaxellel vagy nab-paklitaxellel kombinálva metasztatizáló laphámsejtes, nem kissejtes tüdő carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél.

A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem kissejtes tüdő carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál $\geq 1\%$ TPS mellett, és akik korábban legalább egy kemoterápiás kezelést kaptak. Az EGFR- vagy ALK-pozitív mutációkkal bíró tumoros betegeknek a KEYTRUDA-kezelés előtt célzott terápiát is kapniuk kellett.

Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL)

A KEYTRUDA monoterápiában kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, és legalább 3 éves gyermekeknél és serdülőknél, akik sikertelen autológ őssejt-transzplantáción (ASCT) estek át, vagy akik nem alkalmasak az ASCT-kezelésre és legalább két korábbi kezelést kaptak.

Urothelialis carcinoma

A KEYTRUDA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akik korábban platina-tartalmú kemoterápiát kaptak (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik a ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlanok, és akiknél a daganat CPS ≥ 10 (Combined Positive Score - kombinált pozitív pontszám) mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont).

Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC)

A KEYTRUDA monoterápiában, vagy platina és 5-fluorouracil (5-FU) tartalmú kemoterápiával kombinációban olyan metasztatizáló vagy nem rezekábilis, kiújuló fej-nyaki laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan kiújuló vagy metasztatizáló fej-nyaki laphámsejtes carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat $\geq 50\%$ -os TPS mellett expresszál PD-L1-et, és platina-tartalmú kemoterápia mellett vagy azt követően progrediál (lásd 5.1 pont).

Vesesejtes carcinoma (RCC)

A KEYTRUDA axitinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA lenvatinibbel kombinálva előrehaladott vesesejtes carcinoma első vonalbeli kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA monoterápiában olyan, vesesejtes karcinomában szenvedő felnőttek adjuváns kezelésére javallott, akiknél nephrectomia, vagy nephrectomia és a metasztatikus laesiok rezekciója után megnövekedett a RCC kiújulásának kockázata (a kiválasztási kritériumokat lásd az 5.1 pontban).

Magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) vagy mismatch repair deficiens (MMR-d) carcinomák

Colorectalis carcinoma (CRC)

A KEYTRUDA monoterápiában MSI-H vagy MMR-d colorectalis carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, az alábbiak szerint:

- metasztatizáló colorectalis carcinoma első vonalbeli kezelése;
- nem reszekábilis, vagy metasztatizáló colorectalis carcinoma, korábbi fluoropirimidin-alapú kombinációs terápiát követően.

Nem colorectalis carcinomák

A KEYTRUDA monoterápiában az alábbi MSI-H vagy MMR-d daganattípusokban szenvedő felnőttek kezelésére javallott:

- előrehaladott vagy kiújuló endometrium-carcinoma, ha a betegség bármilyen, platina-tartalmú korábbi terápia alatt vagy azt követően progrediál, és ha a kuratív műtét vagy a sugárkezelés nem alkalmazható;
- nem reszekábilis vagy metasztatizáló gyomor-, vékonybél- vagy epeúti carcinoma, ha a betegség legalább egy korábbi terápia mellett vagy azt követően progrediál.

Nyelőcső-carcinoma

A KEYTRUDA platina- és fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló nyelőcső-carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont).

Tripla negatív emlőrák (TNBC)

A KEYTRUDA kemoterápiával kombinációban, neoadjuváns kezelésként, majd műtéti beavatkozást követően monoterápiában, adjuváns kezelésként adva, olyan lokálisan előrehaladott vagy korai stádiumú, tripla negatív emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél nagy a betegség kiújulásának kockázata (lásd 5.1 pont).

A KEYTRUDA kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan kiújuló, nem reszekábilis, vagy metasztatizáló, tripla negatív emlőrákban szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszál PD-L1-et, és akik a metasztatikus betegség kezelésére korábban nem kaptak kemoterápiás kezelést (lásd 5.1 pont).

Endometrium carcinoma (EC)

A KEYTRUDA lenvatinibbel kombinációban előrehaladott vagy kiújuló endometrium carcinoma kezelésére javallott felnőtteknél, akiknél a betegség bármilyen, platina tartalmú kemoterápiás kezelés alatt, vagy azt követően progrediál, és akiknél a kuratív műtét vagy a sugárkezelés nem alkalmazható.

Cervix carcinoma

A bevacizumabbal vagy a nélkül adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA olyan perzisztens, kiújuló vagy metasztatizáló cervix carcinomában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et.

A gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinoma

A KEYTRUDA trastuzumab-, fluoropirimidin- és platina-alapú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 pozitív, a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et.

A KEYTRUDA fluoropirimidin- és platina-alapú kemoterápiával kombinációban olyan lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2 negatív, a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott, akiknél a daganat CPS \geq 1 pontszám mellett expresszál PD-L1-et (lásd 5.1 pont).

Epeúti carcinoma (BTC)

A KEYTRUDA gemcitabinnal és ciszplatinnal kombinációban a lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis vagy metasztatizáló epeúti carcinomában szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a daganatok kezelésében jártas szakorvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

A PD-L1 vizsgálata

Amennyiben az indikáció előírja, a betegek KEYTRUDA-kezelésre történő kiválasztásához egy validált vizsgálattal tesztelni kell a tumor PD-L1 expresszióját (lásd 4.1, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

MSI/MMR vizsgálata

Amennyiben az indikáció előírja, a betegek KEYTRUDA-kezelésre történő kiválasztásához egy validált vizsgálattal igazolni kell a MSI-H/MMR-d tumorstátuszt (lásd 4.1 és 5.1 pont).

Adagolás

A KEYTRUDA javasolt dózisa felnőtteknél vagy 200 mg, melyet intravénás infúzióban, 30 perc alatt, 3 hetente kell beadni, vagy 400 mg, melyet intravénás infúzióban, 30 perc alatt, 6 hetente kell beadni.

A monoterápiában alkalmazott KEYTRUDA javasolt dózisa legalább 3 éves, cHL-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, vagy 12 éves és annál idősebb, melanomában szenvedő betegeknél 2 mg/ttkg (legfeljebb 200 mg), melyet 3 hetente, intravénás infúzióban, 30 perc alatt kell beadni.

Kombinációban történő alkalmazás esetén olvassa el az együttesen alkalmazott készítmények alkalmazási előírását.

A betegek KEYTRUDA-val történő kezelését progresszió észleléséig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig (és legfeljebb a kezelés indikációjában megállapított maximális időtartamig) szabad csak folytatni. Megfigyeltek atípusos válaszokat (azaz a tumor méretének kezdeti, átmeneti növekedését, illetve kis, új laesiók megjelenését az első néhány hónapban, amelyet a tumor méretének csökkenése követ). Betegségük progressziójának megerősítéséig a kezelés folytatása javasolt azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség kezdeti progressziójára van bizonyíték.

A melanoma, NSCLC vagy RCC adjuváns kezelésére a KEYTRUDA-t a betegség kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitásig, vagy legfeljebb egy évig kell alkalmazni.

A reszekábilis NSCLC neoadjuváns és adjuváns kezelésére a neoadjuvánsként adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA-t 200 mg dózisban 4 alkalommal 3 hetenként, vagy 400 mg dózisban 2 alkalommal 6 hetenként, illetve a betegség definitív műtétet kizáró progressziójáig, vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kell alkalmazni. Ezt követően a monoterápiában, adjuváns kezelésként adott KEYTRUDA-t 200 mg dózisban 13 alkalommal 3 hetenként, vagy 400 mg dózisban 7 alkalommal 6 hetenként, vagy a betegség kiújulásáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell alkalmazni. Azok a betegek, akiknél a neoadjuvánsként adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA-val összefüggésben bekövetkezik a betegség definitív műtétet kizáró progressziója, vagy akiknél elfogadhatatlan toxicitást tapasztalnak, adjuváns kezelésként nem kaphatnak KEYTRUDA-monoterápiát.

A TNBC neoadjuváns vagy adjuváns kezelésére a neoadjuvánsként adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA-t 200 mg dózisban 8 alkalommal 3 hetenként, vagy 400 mg dózisban 4 alkalommal 6 hetenként, illetve a betegség definitív műtétet kizáró progressziójáig, vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell alkalmazni, majd ezt követően a monoterápiában, adjuváns kezelésként adott KEYTRUDA-t 200 mg dózisban 9 alkalommal 3 hetenként, vagy 400 mg dózisban 5 alkalommal 6 hetenként, illetve a betegség kiújulásáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell alkalmazni. Azok a betegek, akik a neoadjuvánsként adott, kemoterápiával kombinált KEYTRUDA-val összefüggésben a betegség definitív műtétet kizáró progresszióját, vagy elfogadhatatlan toxicitást tapasztalnak, adjuváns kezelésként nem kaphatnak KEYTRUDA-monoterápiát.

A dózisok elhalasztása vagy a kezelés leállítása (lásd még 4.4 pont)

A KEYTRUDA dózisának csökkentése nem javasolt. A mellékhatások kezelése érdekében fel kell függeszteni vagy le kell állítani a KEYTRUDA adását az 1. táblázatban leírtak szerint.

1. táblázat: A KEYTRUDA-kezelés javasolt módosításai

Immunmediált mellékhatások	Súlyosság mértéke	Kezelés módosítás
Pneumonitis	2. fokozat	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig*
	3. vagy 4. fokozat vagy visszatérő 2. fokozat	Végleges leállítás
Colitis	2. vagy 3. fokozat	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig*
	4. fokozat vagy visszatérő 3. fokozat	Végleges leállítás
Nephritis	2. fokozat, ahol a kreatininszint a normálérték felső határának (ULN) > 1,5 – ≤ 3-szorosa	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig*
	≥ 3. fokozat, ahol a kreatininszint > 3× ULN	Végleges leállítás
Endokrin betegségek	2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség és hypophysitis	Felfüggesztés, amíg hormonpótlással kontrollálttá nem válik.
	3. és 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség vagy szimptomás hypophysitis 1-es típusú diabetes ≥ 3. fokozatú hyperglykaemiával (glükóz > 250 mg/dl vagy > 13,9 mmol/l) vagy társult ketoacidosis ≥ 3. fokozatú hyperthyreosis	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig* Azoknál a betegeknél, akiknél a 3. vagy a 4. fokozatú endocrinopathiák 2. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javultak, és hormonpótlással kontrolláltak, (amennyiben ez indokolt), fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása a kortikoszteroid adagjának fokozatos csökkentését követően, ha erre szükség van. Egyéb esetben a kezelést le kell állítani.
	Hypothyreosis	A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával, a pembrolizumab-kezelés megszakítása nélkül.

Immunmediált mellékhatások	Súlyosság mértéke	Kezelés módosítás
Hepatitis MEGJEGYZÉS: emelkedett májenzimszintű, pembrolizumab és axitinib kombinációjával kezelt RCC-ban szenvedő betegeknél lásd a táblázat alatti adagolási útmutatót.	2. fokozat, amelynél a glutamát-oxalacetát-transzamináz- (GOT / ASAT) vagy a glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT / ALAT) szint > 3–5× ULN, illetve az összbilirubinszint > 1,5–3× ULN	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig*
	≥ 3. fokozat, amelynél a GOT- (ASAT) vagy GPT- (ALAT) szint > 5× ULN vagy az összbilirubinszint > 3× ULN	Végleges leállítás
	Abban az esetben, ha legalább 1 hétig fennálló, kiindulási értékhez képest legalább 50%-os GOT- (ASAT) vagy GPT- (ALAT) szintemelkedés jelentkezik olyan májmetasztázisos betegeknél, akik a kezelést a GOT- vagy GPT-értékek 2. fokozatú emelkedése mellett kezdték.	Végleges leállítás
Bőrreakciók	3. fokozatú vagy gyanított Stevens–Johnson-szindróma (SJS) vagy toxicus epidermalis necrolysis (TEN)	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1 fokozatúra javulásáig*
	4. fokozatú vagy igazolt SJS vagy TEN	Végleges leállítás
Egyéb immunmediált mellékhatások	A reakció súlyossága és típusa alapján (2. vagy 3. fokozat)	Felfüggesztés a mellékhatások 0-1. fokozatúra javulásáig*
	3. vagy 4. fokozatú myocarditis 3. vagy 4. fokozatú encephalitis 3. vagy 4. fokozatú Guillain–Barré-szindróma	Végleges leállítás
	4. fokozat vagy visszatérő 3. fokozat	Végleges leállítás
Infúzióval összefüggő reakciók	3. vagy 4. fokozat	Végleges leállítás

Megjegyzés: a toxicitási fokozatok megfelelnek a Nemzeti Rákkutató Intézet – nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai 4. verziója [National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v.4] szerinti besorolásnak.

* Ha a kezeléssel összefüggő toxicitás a KEYTRUDA utolsó dózisát követő 12 héten belül nem javul 0-1. fokozatúra, vagy ha a kortikoszteroid dózisát nem lehet 12 héten belül napi ≤ 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre csökkenteni, a KEYTRUDA-kezelést végleg le kell állítani.

Nem ismert a pembrolizumab-kezelés újraindításának biztonságossága azoknál a betegeknél, akiknél korábban immunmediált myocarditist tapasztaltak.

A monoterápiában vagy kombinációban adott KEYTRUDA-kezelést végleg le kell állítani 4. fokozatú vagy visszatérő 3. fokozatú, immunmediált mellékhatások fellépésekor, kivéve, ha az 1. táblázat ettől eltérően rendelkezik.

4. fokozatú hematológiai toxicitás esetén, kizárólag a cHL-ban szenvedő betegeknél, a KEYTRUDA adását a mellékhatások 0-1. fokozatúra történő javulásáig fel kell függeszteni.

RCC kezelésére adott KEYTRUDA és axitinib kombinációs kezelés

A KEYTRUDA és axitinib kombinációjával kezelt RCC-ban szenvedő betegeknél alkalmazott axitinib adagolásával kapcsolatban lásd az axitinib-készítmény alkalmazási előírását. Pembrolizumabbal kombinációban alkalmazva hathetente vagy ennél hosszabb időszakoként fontolóra vehető az axitinib dózisának, az 5 mg-os kezdő dózis utáni emelése (lásd 5.1 pont).

Emelkedett májenzimszintek esetén, KEYTRUDA és axitinib kombinációjával kezelt RCC-ban szenvedő betegeknél:

- Ha a GPT- (ALAT) vagy a GOT- (ASAT) szint $\geq 3 \times$ ULN, de $< 10 \times$ ULN, valamint egyidejűleg a teljes bilirubinszint nem $\geq 2 \times$ ULN, a KEYTRUDA és az axitinib adását ezeknek a mellékhatásoknak 0-1. fokozatúra történő javulásáig fel kell függeszteni. Fontolóra vehető a kortikoszteroid-kezelés elkezdése. A tünetek rendeződését követően fontolóra vehető a terápia újraindítása az egyik gyógyszer adásával vagy lépcsőzetesen, mindkét gyógyszer visszavezetésével. Az axitinib terápia újraindításakor fontolóra vehető a dóziscsökkentés, az axitinib-készítmény alkalmazási előírásában leírtak szerint.
- Ha a GPT- (ALAT) vagy a GOT- (ASAT) szint $\geq 10 \times$ ULN, vagy $> 3 \times$ ULN és egyidejűleg a teljes bilirubinszint $\geq 2 \times$ ULN, a KEYTRUDA és az axitinib adását végleg le kell állítani, és fontolóra lehet venni a kortikoszteroid terápia indítását.

KEYTRUDA lenvatinibbel kombinációban alkalmazva

Lenvatinibbel kombinációban alkalmazva szükség esetén az egyik, vagy mindkét gyógyszer adását fel kell függeszteni. A lenvatinib alkalmazását meg kell szakítani, a dózist csökkenteni kell, vagy a gyógyszer adását végleg abba kell hagyni, annak megfelelően, ahogy a lenvatinib-készítmény alkalmazási előírásában – a pembrolizumabbal történő együttadásra vonatkozóan – szerepel. A KEYTRUDA esetében a dóziscsökkentés nem ajánlott.

A KEYTRUDA-val kezelt betegeknek betegkártyát kell adni, és tájékoztatni kell őket a KEYTRUDA kockázatairól (lásd még a betegtájékoztatóban).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges a ≥ 65 éves betegcsoportban (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. A KEYTRUDA-t nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A KEYTRUDA biztonságosságát és hatáosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták, kivéve a melanómában vagy cHL-ban szenvedő gyermekeket és serdülőket. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokban található.

Az alkalmazás módja

A KEYTRUDA intravénás alkalmazásra való. A készítményt infúzióban kell beadni 30 perc alatt. A KEYTRUDA-t tilos intravénás lökés vagy bolus injekció formájában beadni!

A KEYTRUDA intravénás kemoterápiával kombinációban történő alkalmazásakor a KEYTRUDA-t kell először beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A PD-L1 státusz vizsgálata

Egy tumor PD-L1 státuszának vizsgálatakor az álnegatív vagy az álpozitív eredmények minimalizálása érdekében fontos egy validált és robusztus módszer alkalmazása.

Immunmediált mellékhatások

A pembrolizumabot kapó betegeknél immunmediált mellékhatások fordultak elő, beleértve súlyos és halálos kimenetelű eseteket is. A pembrolizumab-kezelés alatt előforduló, az immunmediált mellékhatások többsége reverzibilis, és a pembrolizumab-kezelés megszakításával, illetve kortikoszteroidok alkalmazásával és/vagy szupportív ellátással kezelhető volt. Immunmediált mellékhatások előfordultak a pembrolizumab utolsó adagja után is. Felléphetnek egyidejűleg olyan immunmediált mellékhatások, amelyek több mint egy szervrendszert érintenek.

A feltételezett, immunmediált mellékhatások esetén megfelelő értékelésre van szükség az etiológia igazolásához valamint az egyéb okok kizárásához. A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni. Ha a beteg állapota 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javul, meg kell kezdeni a kortikoszteroid adagjának csökkentését, és azt legalább 1 hónapon keresztül folytatni kell. Az olyan betegekkéll folytatott klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat alapján, akiknél az immunmediált mellékhatásokat kortikoszteroidok alkalmazásával nem tudták kontrollálni, fontolóra vehető az egyéb szisztémás immunszuppresszánsok adása.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó dózist követő 12 héten belül, ha a mellékhatás 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javul, és a kortikoszteroid napi dózist legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre csökkentették.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunmediált mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunmediált mellékhatásként jelentkező toxicitás esetén, kivéve a hormonpótlással kontrollált endokrin betegségeket (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Immunmediált pneumonitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél pneumonitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a pneumonitisre utaló jeleket és tüneteket. Pneumonitis gyanúja esetén radiológiai képalkotó vizsgálattal kell azt megerősíteni, valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti dózis 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú pneumonitis esetén, illetve végleg le kell állítani 3. fokozatú, 4. fokozatú, illetve visszatérő 2. fokozatú pneumonitis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunmediált colitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél colitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a colitisre utaló jeleket és tüneteket, és ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti dózis 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell); a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú vagy 3. fokozatú colitis esetén, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab-kezelést 4. vagy visszatérő 3. fokozatú colitis esetén (lásd 4.2 pont). Figyelembe kell venni a gastrointestinalis perforatio potenciális kockázatát.

Immunmediált hepatitis

Pembrolizumabot kapó betegeknél hepatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a májfunkció változásait (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan, és amikor az a klinikai vizsgálat alapján indokolt) és a hepatitis tüneteit, valamint ki kell zárni az egyéb okokat.

Kortikoszteroidokat kell alkalmazni, a kezdő dózis 0,5–1 mg/ttkg/nap (a 2. fokozatú eseményeknél) és 1-2 mg/ttkg/nap (a 3. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél) prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell. Ezen kívül a májenzim-értékek emelkedése súlyosságának megfelelően fel kell függeszteni, illetve végleg le kell állítani a pembrolizumab adását (lásd 4.2 pont).

Immunmediált nephritis

Pembrolizumabot kapó betegeknél nephritist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a vesefunkció változásait, valamint ki kell zárni a veseműködési zavar egyéb okait.

Kortikoszteroidokat kell alkalmazni 2. vagy ennél magasabb fokozatú eseményeknél (a kezdeti dózis 1-2 mg/ttkg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű szer, amelyet később csökkenteni kell), valamint a kreatininszint emelkedésétől függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni 2. fokozatú, illetve a pembrolizumab-kezelést véglegesen le kell állítani 3. fokozatú vagy 4. fokozatú nephritis esetén (lásd 4.2 pont).

Immunmediált endokrin betegségek

Súlyos endokrin betegségeket, beleértve a mellékvesekéreg-elégtelenséget, hypophysitist, 1-es típusú diabetes mellitust, diabeteses ketoacidosis, hypothyreosist, és hyperthyreosist figyeltek meg a pembrolizumab-kezeléssel összefüggésben.

Hosszú távú hormonpótló-kezelésre lehet szükség immunmediált endokrin betegségek esetén.

Pembrolizumabot kapó betegeknél (elsődleges és másodlagos) mellékvesekéreg-elégtelenséget jelentettek. Pembrolizumabot kapó betegeknél hypophysitist is jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a mellékvesekéreg-elégtelenségre és a hypophysitisre utaló jeleket és tüneteket (beleértve a hypopituitarismust), valamint ki kell zárni az egyéb okokat. Kortikoszteroidokat kell alkalmazni a mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére, illetve egyéb hormonpótlást kell alkalmazni, ha az klinikailag indokolt. 2. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség vagy hypophysitis esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, amíg az esemény hormonpótlással kontrollálhatóvá nem válik. 3. vagy 4. fokozatú mellékvesekéreg-elégtelenség vagy szimptomás hypophysitis esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni vagy le kell állítani. A kortikoszteroid dózisának csökkentését követően fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben szükséges (lásd 4.2 pont). A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell az agyalapi mirigy-funkciót és a hormonszinteket.

Pembrolizumabot kapó betegeknél 1-es típusú diabetes mellitust, beleértve diabeteses ketoacidosis jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a hyperglykaemiát és a diabéteszel összefüggő egyéb jeleket és tüneteket. Inszulin kell alkalmazni az 1-es típusú diabetes kezelésére, valamint az 1-es típusú diabetes-szel összefüggő, 3. fokozatú vagy súlyosabb hyperglykaemia vagy ketoacidosis esetén az anyagcsere-egyensúly eléréséig a pembrolizumab adását fel kell függeszteni (lásd 4.2 pont).

Pembrolizumabot kapó betegeknél pajzsmirigy-rendellenességeket (beleértve hypothyreosist, hyperthyreosist és thyreoiditist) jelentettek, amelyek a kezelés folyamán bármikor jelentkezhetnek. A korábban sugárkezelést kapó HNSCC-s betegeknél gyakrabban jelentenek hypothyreosist. A betegeknél monitorozni kell a pajzsmirigy-működést (a kezelés kezdetekor, a kezelés alatt időszakosan, és a klinikai értékelés alapján indokolt esetekben), valamint a pajzsmirigy-rendellenesség okozta klinikai jeleket és tüneteket. A hypothyreosis kezelhető hormonpótló terápiával a kezelés megszakítása, illetve kortikoszteroidok alkalmazása nélkül. A hyperthyreosis tünetileg kezelhető. A pembrolizumab-kezelést 3. vagy magasabb fokozatú hyperthyreosis esetén annak legfeljebb 1. fokozatra történő javulásáig fel kell függeszteni. A megfelelő hormonpótlás biztosítása érdekében monitorozni kell a pajzsmirigy-funkciókat és a hormonszinteket.

A 3. vagy 4. fokozatú endocrinopathiában szenvedő betegeknél, akiknek állapota 2. vagy ennél alacsonyabb fokozatra javult, és hormonpótlással kontrollálttá vált, a kortikoszteroid dózisának esetleg szükséges csökkentését követően, fontolóra vehető a pembrolizumab-kezelés folytatása, amennyiben ez indokolt. Egyéb esetekben a kezelést le kell állítani (lásd 4.2, 4.8 pont).

Immunmediált cutan mellékhatások

Pembrolizumabot kapó betegeknél immunmediált súlyos bőrreakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a gyanított súlyos bőrreakciókat, és ki kell zárni az egyéb okokat. A mellékhatás súlyosságától függően a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, amíg a 3. fokozatú bőrreakciók 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javulnak, vagy 4. fokozatú bőrreakciók esetén véglegesen le kell állítani, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Pembrolizumabot kapó betegeknél Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) és toxicus epidermalis necrolysis (TEN) jelentettek (lásd 4.8 pont). SJS vagy TEN gyanúja esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és a beteget kivizsgálásra és kezelésre kórházba kell utalni. A SJS vagy TEN beigazolódásakor a pembrolizumab adását végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 pont).

Elővigyázatosság szükséges a pembrolizumab adásának mérlegelésekor az olyan betegnél, akinél előzőleg egy súlyos vagy életveszélyes cutan mellékhatás lépett fel más immunstimuláns daganatellenes szerekkel történő korábbi kezelés alatt.

Egyéb, immunmediált mellékhatások

Az alábbi klinikailag jelentős, immunmediált mellékhatásokat jelentették a klinikai vizsgálatokban, vagy a forgalomba hozatalt követően: uveitis, arthritis, myositis, myocarditis, pancreatitis, Guillain–Barré-szindróma, myastheniás szindróma, haemolyticus anaemia, sarcoidosis, encephalitis, myelitis, vasculitis, cholangitis sclerotisans, gastritis, nem fertőző cystitis és hypoparathyreosis (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A mellékhatás súlyosságától és fajtájától függően a 2. és 3. fokozatú mellékhatások esetén a pembrolizumab adását fel kell függeszteni, és kortikoszteroidokat kell alkalmazni.

Újra kezdhető a pembrolizumab-kezelés a KEYTRUDA utolsó dóziséját követő 12 héten belül, ha a mellékhatás 1. vagy ennél alacsonyabb fokozatúra javul, és a kortikoszteroid napi dózisa legfeljebb 10 mg prednizonra vagy ezzel egyenértékű szerre lett csökkentve.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. fokozatú, immunmediált mellékhatás újbóli előfordulása esetén, illetve bármely 4. fokozatú, immunmediált mellékhatás esetén.

A pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani bármely 3. vagy 4. fokozatú myocarditis, encephalitis vagy Guillain–Barré szindróma esetén (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Transzplantációval összefüggő mellékhatások

A transzplantált szerv rejectiója

A forgalomba hozatal utáni szakaszban a transzplantált szerv rejectiójáról számoltak be a PD-1 inhibitorokkal kezelt betegeknél. A pembrolizumab-kezelés növelheti a szervtranszplantáltaknál a rejectio kockázatát. Ezeknél a betegeknél mérlegelni kell a pembrolizumab-kezelés előnyeit a lehetséges kilökődés kockázatával szemben.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) szövődményei

Allogén HSCT pembrolizumab-kezelést követően

Korábbi pembrolizumab-expozíciót követően graft-versus-host betegség (GVHD) és venoocclusiv májbetegség (VOD) eseteket figyeltek meg allogén HSCT-n átesett, cHL-ban szenvedő betegeknél. Amíg további adatok nem állnak rendelkezésre, a HSCT lehetséges előnyeinek és a transzplantációval összefüggő szövődmények potenciálisan fokozott kockázatának gondos mérlegelése minden esetben egyedileg szükséges (lásd 4.8 pont).

Allogén HSCT pembrolizumab-kezelést megelőzően

Allogén HSCT-n átesett betegeknél akut GVHD-t – ide értve a halálos kimenetelű GVHD-t is – jelentettek a pembrolizumab-kezelést követően. Fokozott lehet a pembrolizumab-kezelést követő GVHD kockázata azoknál, akiknél a transzplantációs eljárást követően GVHD lépett fel. Azoknál a

betegeknél, akiknek az anamnézisében allogen HSCT szerepel, a pembrolizumab-kezelés előnyét az esetleg fellépő GVHD kockázatával összehasonlítva kell mérlegelni.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Pembrolizumabot kapó betegeknél súlyos, infúzió adásával összefüggő reakciókat jelentettek, ide értve a túlérzékenységet és az anaphylaxiát is (lásd 4.8 pont). A 3. és 4. fokozatú, infúzió adásával összefüggő reakció esetén az infúzió adását abba kell hagyni, és a pembrolizumab-kezelést végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az infúzió adásával összefüggő, 1. vagy 2. fokozatú reakciók jelentkeznek, szoros monitorozás mellett folytatható a pembrolizumab-kezelés. Fontolóra vehető a lázcsillapítóval és antihisztaminnal történő premedikáció.

Pembrolizumab alkalmazása kemoterápiával kombinálva

A ≥ 75 éves betegeknél a pembrolizumab kemoterápiával kombinációban körültekintéssel alkalmazandó a lehetséges előny/kockázat arány alapos, egyénileg történő mérlegelését követően (lásd 5.1 pont).

Betegség-specifikus óvintézkedések

Pembrolizumab alkalmazása korábban platina-tartalmú kemoterápiát kapó, urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél

A rosszabb prognosztikus jellemzőkkel bíró és/vagy agresszív megbetegedésben szenvedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a pembrolizumab hatásának késleltetett megjelenését. Urothelialis carcinoma esetén 2 hónapon belül nagyobb számú halálesetet figyeltek meg a pembrolizumab mellett a kemoterápiával összehasonlítva (lásd 5.1 pont). A korai halálesetekkel összefüggő tényezők a korábbi platina-kezelés mellett gyorsan progrediáló betegség és a májmetasztázis voltak.

Pembrolizumab alkalmazása urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél, akiket nem tartanak ciszplatin tartalmú kemoterápiára alkalmasnak, és akiknél a daganat CPS ≥ 10 mellett expresszál PD-L1-et

A vizsgálat kezdetén fennálló és a betegség prognosztikus jellemzői alapján a KEYNOTE-052 vizsgálati populáció egy olyan betegcsoportot is tartalmazott, akik a karboplatin-alapú kombinációs terápiára alkalmasak voltak, és amely csoportnál a terápiás előnyt egy összehasonlító vizsgálatban (KEYNOTE-361) értékelték. A KEYNOTE-361 vizsgálatban a kezelés kezdetétől számított 6 hónapon belül magasabb halálozási arányt, majd ezt követően hosszútávú túlélési előnyt figyeltek meg pembrolizumab-monoterápia esetén, kemoterápiával összehasonlítva (lásd 5.1 pont). A korai elhalálozásokra vonatkozóan specifikus tényező(ke)t nem tudtak megállapítani. A kezelőorvosnak a karboplatin-alapú kemoterápiára alkalmasnak tartott, urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél a kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venniük a pembrolizumab hatásának késleltetett fellépését. A KEYNOTE-052 vizsgálatban is a mono-kemoterápiára alkalmas betegek vettek részt, akiknél a randomizálást követő adatok nem állnak rendelkezésre. Továbbá, a rossz általános állapotú (pl.: 3-as ECOG-teljesítménypontszámú), kemoterápiára alkalmatlannak tartott betegeknél nem állnak rendelkezésre biztonsági és hatásossági adatok. Ezeknek az adatoknak a hiányában a lehetséges előnyök és kockázatok személyre szabott, gondos mérlegelését követően a pembrolizumabot körültekintéssel kell alkalmazni ebben a populációban.

Pembrolizumab alkalmazása NSCLC-s betegek első vonalbeli kezelésére

Általánosságban véve, gyakrabban figyeltek meg mellékhatásokat a pembrolizumab kombinációs kezelés, mint a pembrolizumab monoterápia vagy az önmagában alkalmazott kemoterápia esetén. Ez az egyes komponensek hozzájárulásának tulajdonítható (lásd 4.2 és 4.8 pont). A kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelésről és a pembrolizumab monoterápiáról közvetlen összehasonlítás nem áll rendelkezésre.

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a rendelkezésre álló kezelési lehetőségeket (pembrolizumab monoterápia vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott

pembrolizumab) előny/kockázat arányát azoknál a korábban nem kezelt, NSCLC-ben szenvedő betegeknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál.

A KEYNOTE-042 vizsgálatban a kezelés megkezdését követő 4 hónapban több haláleset történt, azonban ezután hosszú távú túlélési előnyt figyeltek meg a pembrolizumab-monoterápia esetén a kemoterápiával összehasonlítva (lásd 5.1 pont).

Pembrolizumab alkalmazása HNSCC-s betegek első vonalbeli kezelésére

Általánosságban véve, gyakrabban figyeltek meg mellékhatásokat a pembrolizumab kombinációs kezelés, mint a pembrolizumab monoterápia vagy az önmagában alkalmazott kemoterápia esetén. Ez az egyes komponensek hozzájárulásának tulajdonítható (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek (pembrolizumab monoterápia vagy kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab) előny/kockázat arányát azoknál a HNSCC-ban szenvedő betegeknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál (lásd 5.1 pont).

Pembrolizumab alkalmazása előrehaladott vagy kiújuló MSI-H vagy MMR-d endometrium-carcinomás betegek kezelésére

Nem áll rendelkezésre közvetlen összehasonlítás a pembrolizumab-monoterápia és a lenvatinibbel kombinált pembrolizumab-kezelésről. A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a rendelkezésre álló kezelési lehetőségek (pembrolizumab-monoterápia vagy lenvatinibbel kombinált pembrolizumab-kezelés) előny/kockázat-arányát azoknál a betegeknél, akik előrehaladott vagy kiújuló MSI-H vagy MMR-d endometrium-carcinómában szenvednek.

Pembrolizumab alkalmazása melanómában szenvedő betegek adjuváns kezelésére

A ≥ 75 éves betegeknél a nagyon súlyos és súlyos mellékhatások gyakorisága növekedésének tendenciáját figyelték meg. A ≥ 75 éves betegektől származó, adjuváns melanoma-kezelésre vonatkozó biztonságossági adatok korlátozottak.

Pembrolizumab és axitinib kombinált alkalmazása RCC-ban szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére

A pembrolizumab és axitinib együttadásakor előrehaladott RCC-ban szenvedő betegeknél a vártnál nagyobb gyakorisággal jelentettek 3. és 4. fokozatú GPT- (ALAT)- vagy GOT- (ASAT)-szintemelkedéseket (lásd 4.8 pont). A májenzim-szinteket a kezelés megkezdésekor és a kezelés során időszakosan monitorozni kell. Fontolóra vehető a májenzim-szintek – monoterápiában alkalmazott gyógyszerekhez képest – gyakoribb monitorozása. Mindkét gyógyszer alkalmazására vonatkozó terápiás ajánlásokat be kell tartani (lásd 4.2 pont, és figyelembe kell venni az axitinib-készítmény alkalmazási előírását is).

Pembrolizumab alkalmazása MSI-H/MMR-d CRC-s betegek első vonalbeli kezelésére

A KEYNOTE-177 vizsgálatban a teljes túlélési eseményekre vonatkozó hazard értékek a kezelés első 4 hónapjában magasabbak voltak a pembrolizumabnál, mint a kemoterápiánál, ezt követően a pembrolizumab hosszú távú túlélési előnyt mutatott (lásd 5.1 pont).

Pembrolizumab alkalmazása BTC-ben szenvedő betegek első vonalbeli kezelésére

A cholangitis és az epeúti fertőzések nem ritkák a BTC-ben szenvedő betegeknél. Cholangitis eseményeket a KEYNOTE-966 vizsgálat mindkét kezelési csoportjában jelentettek (a pembrolizumab plusz kemoterápia karon a betegek 11,2%-ánál [n = 59], és a placebo plusz kemoterápia karon a betegek 10,3%-ánál [n = 55]). A KEYNOTE-966 vizsgálatban az epeúti sztent- és drénbeültetésen átesett betegeknél (n = 74) nagyobb volt a cholangitis és az epeúti fertőzések kockázata (a pembrolizumab plusz kemoterápia karon a betegek 39,4%-ánál [n = 13], vs. a placebo plusz kemoterápia karon a betegek 29,3%-ánál [n = 12]). A BTC-ben szenvedő betegek (elsősorban az epeúti sztentbeültetésen átesettek) állapotát a kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően rendszeresen és szorosan monitorozni kell a cholangitis vagy az epeúti fertőzések észlelése érdekében.

A klinikai vizsgálatokból kizárt betegek

A következő betegségekben szenvedő betegeket zárták ki a klinikai vizsgálatokból: aktív központi idegrendszeri metasztázisok; ≥ 2 ECOG-teljesítménypontszám (kivéve urothelialis carcinoma és RCC esetén); HIV-fertőzés, hepatitis B- vagy hepatitis C-fertőzés (kivéve BTC esetén); aktív szisztémás autoimmun-betegség; interstitialis tüdőbetegség; szisztémás kortikoszteroid-kezelést igénylő, korábban előforduló pneumonitis; egyéb monoklonális antitesttel szembeni súlyos túlérzékenység a kórtörténetben; immunszuppresszív-kezelésben való részvétel és akiknek kórtörténetében az ipilimumab-kezeléssel összefüggő súlyos, immunmediált mellékhatások fordultak elő, amelyek besorolás szerint 4. vagy 3. fokozatú toxicitásúak voltak és kortikoszteroid kezelést igényeltek (> 10 mg/nap prednizon vagy ezzel egyenértékű dózis) 12 hétnél hosszabb ideig. Az aktív fertőzésben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból, és a fertőzésük kezelésére volt szükség a pembrolizumab-kezelés megkezdése előtt. Azok a betegek, akiknél az aktív fertőzés a pembrolizumab-kezelés során jelentkezett, megfelelő orvosi kezelésben részesültek. A vizsgálat megkezdésekor klinikailag jelentős vese- (kreatininszint $> 1,5 \times$ ULN) vagy májműködési zavarban (bilirubin $> 1,5 \times$ ULN, GOT, GPT (ALAT, ASAT) $> 2,5 \times$ ULN májmetasztázisok nélkül) szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatokból, ezért súlyos vese-, valamint közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a KEYTRUDA biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan ocularis melanomában szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

A megnövekedett potenciális kockázat alapos mérlegelése után ezeknél a betegeknél a pembrolizumab megfelelő orvosi ellátás mellett alkalmazható.

Betegkártya

A KEYTRUDA-t felíró minden orvosnak ismernie kell az orvosoknak szóló tájékoztatót és kezelési irányelveket. A felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a KEYTRUDA-kezelés kockázatait. A betegek a KEYTRUDA felírásakor a betegkártyát is megkapják.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A pembrolizumabbal nem végeztek formális farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. Mivel a pembrolizumab a keringésből katabolizmussal ürül, metabolikus gyógyszer-gyógyszer kölsönhatások nem várhatóak.

A pembrolizumab-kezelés megkezdése előtt kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok vagy immunszuppresszánsok alkalmazását, mivel ezek befolyásolhatják a pembrolizumab farmakodinámiai aktivitását és hatásosságát. A szisztémás kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszánsok azonban alkalmazhatóak az immunmediált mellékhatások kezelésére a pembrolizumab-kezelés megkezdése után (lásd 4.4 pont). A kortikoszteroidok premedikációként is adhatók, pembrolizumab és kemoterápia együttes alkalmazásakor, antiemetikus profilaxis és/vagy a kemoterápiával összefüggő mellékhatások enyhítése céljából.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pembrolizumab-kezelés ideje alatt és legalább 4 hónapig a pembrolizumab utolsó dózisát követően.

Terhesség

A pembrolizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal; azonban rágszáló vemhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1 jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát, és a magzatvesztés emelkedését eredményezi (lásd 5.3 pont). Ezek a vizsgálati eredmények azt a potenciális kockázatot jelzik, hogy hatásmechanizmusa alapján a pembrolizumab-kezelés terhesség alatti alkalmazása magzati károsodáshoz vezethet, beleértve a

vetélések és a halvaszületések arányának növekedését. Ismeretes, hogy a humán immunglobulin G4 (IgG4) átjut a placentán, és mivel a pembrolizumab egy IgG4, a pembrolizumab átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. A pembrolizumab nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a pembrolizumabbal történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a pembrolizumab kiválasztódik-e az anyatejbe. Mivel ismeretes, hogy az antitestek kiválasztódhatnak az anyatejbe, az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A pembrolizumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a pembrolizumab-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a pembrolizumab-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A pembrolizumab termékenységre gyakorolt lehetséges hatásairól nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az 1 hónapos és 6 hónapos ismételt dózistoxicitási vizsgálatok alapján majmoknál nem voltak a hím és nőstény szaporító szervekre gyakorolt jelentős hatások (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A pembrolizumab kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A pembrolizumab beadását követően néhány betegnél szédülésről és fáradtságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pembrolizumab leggyakrabban immunmediált mellékhatásokat okoz. Ezek többsége, beleértve a súlyos mellékhatásokat is, rendeződött a megfelelő orvosi kezelés megkezdése vagy a pembrolizumab-kezelés felfüggesztése után (lásd alább „Kiválasztott mellékhatások leírása”). Az alább felsorolt, és a 2. táblázatban feltüntetett gyakoriságok, a vizsgáló által megállapított ok-okozati összefüggéstől függetlenül, a jelentett összes gyógyszer-mellékhatáson alapulnak.

Pembrolizumab monoterápiában alkalmazva (lásd 4.2 pont)

Klinikai vizsgálatokban a monoterápiában adott pembrolizumab biztonságosságát 7631, különböző daganattípusban szenvedő betegnél vizsgálták négyféle adagolás alkalmazása során (2 mg/ttkg 3 hetente, 200 mg 3 hetente vagy 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente). Ebben a betegpopulációban a medián megfigyelési idő 8,5 hónap volt (tartomány: 1 nap – 39 hónap), és a pembrolizumabmal tapasztalt leggyakoribb mellékhatás a fáradtság (31%), a hasmenés (22%) és a hányinger (20%) volt. A monoterápia esetén jelentett mellékhatások többségének súlyossága 1. vagy 2. fokozatú volt. A legsúlyosabb mellékhatások az immunmediált mellékhatások és a súlyos, infúzióval összefüggő reakciók voltak (lásd 4.4 pont). Az adjuvánsként adott pembrolizumab-monoterápia mellett az immunmediált mellékhatások incidenciája 37% volt az összes fokozat esetén és 9% volt a 3–5. fokozatú mellékhatások vonatkozásában, valamint a metasztatikus szakaszban 25% volt az összes fokozat esetén és 6% volt a 3–5. fokozatú mellékhatások vonatkozásában. Az adjuváns kezelés során nem azonosítottak immunmediált új mellékhatásokat.

Pembrolizumab kemoterápiával kombinációban alkalmazva (lásd 4.2 pont)

A pembrolizumab kombinációban történő alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az adott kombinációban szereplő készítmények alkalmazási előírását.

A kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték, 5183, különböző daganattípusban szenvedő beteg részvétele mellett, akik 3 hetente 200 mg, 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumab-dózist kaptak. Ebben a betegpopulációban a leggyakoribb mellékhatás az anaemia (52%), a hányinger (52%), a fáradtság (35%), a hasmenés (33%), a székrekedés (32%), a hányás (28%), a csökkent étvágy (28%), a csökkent neutrofilszám (27%) és a neutropenia (25%) volt. Az NSCLC-ben szenvedő betegeknél a 3–5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 69%, és az önmagában

alkalmazott kemoterápia mellett 61% volt, a HNSCC-ban szenvedő betegeknel a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 85%, és a cetuximabmal együtt adott kemoterápia mellett 84% volt, a nyelőcső-carcinómában szenvedő betegeknel a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 86%, és az önmagában alkalmazott kemoterápia mellett 83%, a TNBC-ban szenvedő betegeknel a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 80%, és az önmagában alkalmazott kemoterápia mellett 77% volt, a cervix-carcinómában szenvedő betegeknel a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 82%, és a bevacizumabmal együttesen vagy önmagában alkalmazott kemoterápia mellett 75% volt, a gyomorcarcinómában szenvedő betegeknel a pembrolizumabmal kombinált terápia (trasztuzumabmal vagy anélkül adott kemoterápia) mellett 74%, a trasztuzumabmal vagy anélkül adott kemoterápia mellett 68% volt, az epeúti carcinómában szenvedő betegeknel pedig a pembrolizumab kombinációs terápia mellett 85%, míg az önmagában alkalmazott kemoterápia mellett 84% volt.

Pembrolizumab tirozinkináz-gátlóval (TKI) kombinációban alkalmazva (lásd 4.2 pont)

A pembrolizumab axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinációban történő alkalmazásának megkezdése előtt olvassa el az axitinib vagy a lenvatinib alkalmazási előírását. A lenvatinib kapcsán a RCC-ben szenvedő betegeknek vonatkozó további biztonságossági információkért lásd a Kisplyx alkalmazási előírását, az előrehaladott EC-re vonatkozóan pedig a Lenvima alkalmazási előírását. Az axitinib kapcsán az emelkedett májenzimszintekre vonatkozó további biztonságossági információkért lásd még 4.4 pont.

Az előrehaladott RCC kezelésére axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinációban adott pembrolizumab, valamint az előrehaladott EC kezelésére lenvatinibbel kombinációban adott pembrolizumab biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték, összesen 1456, előrehaladott RCC-ben vagy előrehaladott EC-ben szenvedő betegnél, akik az előírtaknak megfelelően 3 hetente 200 mg pembrolizumabot, és vagy naponta kétszer 5 mg axitinibet, vagy naponta egyszer 20 mg lenvatinibet kaptak. Ezekben a betegpopulációkban a leggyakoribb mellékhatások a hasmenés (58%), a hipertensio (54%), a hypothyreosis (46%), a fáradtság (41%), a csökkent étvágy (40%), a hányinger (40%), az arthralgia (30%), a hányás (28%), a testtömegcsökkenés (28%), a dysphonia (28%), a hasi fájdalom (28%), a proteinuria (27%), a kéz-láb szindróma (26%), a kiütések (26%), a stomatitis (25%), a székrekedés (25%), a csont- és izomfájdalom (23%), a fejfájás (23%) és a köhögés (21%) voltak. A RCC-ben szenvedő betegeknel a 3-5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága az axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinált pembrolizumab terápia esetén 80%, míg az önmagában alkalmazott szunitinib esetén 71% volt. Az EC-ben szenvedő betegeknel a 3-5. fokozatú mellékhatások előfordulási gyakorisága a lenvatinibbel kombinált pembrolizumab terápia esetén 89%, míg az önmagában alkalmazott kemoterápia esetén 73% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A monoterápiában vagy kemoterápiával illetve egyéb daganatellenes gyógyszerekkel kombinációban adott pembrolizumabmal végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt, vagy a pembrolizumab forgalomba hozatalát követő alkalmazás során jelentett mellékhatások a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra. Ezek a mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriáinként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra. A pembrolizumab vagy a kombinációban szereplő készítmények önmagukban történő alkalmazása mellett már bizonyítottan előforduló mellékhatások az ezekkel a gyógyszerekkel végzett kombinációs kezelés során is felléphetnek, még akkor is, ha ezeket a mellékhatásokat a kombinációs kezeléssel végzett klinikai vizsgálatokban nem jelentették.

További biztonságossági információkért a pembrolizumab kombinációban történő alkalmazásával kapcsolatban lásd az adott kombinációban szereplő készítmények alkalmazási előírását.

2. táblázat: Mellékhatások pembrolizumabbal kezelt betegeknél†

	Monoterápiában	Kemoterápiával kombinációban	Axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinációban
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			
Nagyon gyakori			húgyúti fertőzés
Gyakori	pneumonia	pneumonia	pneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	anaemia	anaemia, neutropenia, thrombocytopenia	anaemia
Gyakori	thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia	lázal járó neutropenia, leukopenia, lymphopenia	neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia
Nem gyakori	leukopenia, immun thrombocytopenia, eosinophilia	eosinophilia	eosinophilia
Ritka	haemophagocytic lymphohistiocytosis, haemolytic anaemia, tiszta vörösvértest aplasia	haemolytic anaemia, immun thrombocytopenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	infúzióal kapcsolatos reakciók*	infúzióal kapcsolatos reakciók*	infúzióal kapcsolatos reakciók*
Nem gyakori	sarcoidosis*		
Ritka		sarcoidosis	
Nem ismert	transzplantált szerv rejectiója		
Endokrin betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hypothyreosis*	hypothyreosis*	hypothyreosis
Gyakori	hyperthyreosis	mellékvesekéreg-elégtelenség*, thyreoiditis*, hyperthyreosis*	mellékvesekéreg-elégtelenség*, hyperthyreosis, thyreoiditis*
Nem gyakori	mellékvesekéreg-elégtelenség*, hypophysitis*, thyreoiditis*	hypophysitis*	hypophysitis*,
Ritka	hypoparathyreosis	hypoparathyreosis	hypoparathyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	csökkent étvágy	hypokalaemia, csökkent étvágy	csökkent étvágy
Gyakori	hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia	hyponatraemia, hypocalcaemia	hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia
Nem gyakori	1-es típusú diabetes mellitus*	1-es típusú diabetes mellitus*	1-es típusú diabetes mellitus*

	Monoterápiában	Kemoterápiával kombinációban	Axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinációban
Pszichiátriai kórképek			
Nagyon gyakori		álmatlanság	
Gyakori	álmatlanság		álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	fejfájás	perifériás neuropathia, fejfájás	fejfájás, ízérzékelési zavar
Gyakori	szédülés, perifériás neuropathia, letargia, ízérzékelési zavar	szédülés, ízérzékelési zavar, letargia	szédülés, perifériás neuropathia, letargia
Nem gyakori	myastheniás szindróma*, epilepszia	encephalitis*, epilepszia	myastheniás szindróma*, encephalitis*
Ritka	Guillain–Barré-szindróma*, encephalitis*, myelitis*, opticus neuritis, meningitis (aszéptikus)*	myastheniás szindróma, Guillain–Barré-szindróma*, neuritis optica	opticus neuritis
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	szemszárazság	szemszárazság	szemszárazság
Nem gyakori	uveitis*		uveitis*
Ritka	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma	uveitis*	Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Gyakori	szívritmuszavarok [‡] (ide értve a pitvarfibrillációt)	szívritmuszavarok [‡] (ide értve a pitvarfibrillációt)	szívritmuszavarok [‡] (ide értve a pitvarfibrillációt)
Nem gyakori	myocarditis, pericardialis folyadékgyülem, pericarditis	myocarditis*, pericardialis folyadékgyülem, pericarditis	myocarditis, pericardialis folyadékgyülem
Érbetegségek és -tünetek			
Nagyon gyakori			hypertensio
Gyakori	hypertensio	hypertensio	
Nem gyakori		vasculitis*	vasculitis*
Ritka	vasculitis*		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	dyspnoe, köhögés	dyspnoe, köhögés	dyspnoe, köhögés
Gyakori	pneumonitis*	pneumonitis*	pneumonitis*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	hasmenés, hasi fájdalom*, hányinger, hányás, székrekedés	hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom*, székrekedés	hasmenés, hasi fájdalom*, hányinger, hányás, székrekedés
Gyakori	colitis*, szájszárazság	colitis*, gastritis*, szájszárazság	colitis*, pancreatitis*, gastritis*, szájszárazság

	Monoterápiában	Kemoterápiával kombinációban	Axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinációban
Nem gyakori	pancreatitis*, gastritis*, gastrointestinalis ulceratio*	pancreatitis*, gastrointestinalis ulceratio*	gastrointestinalis ulceratio*
Ritka	vékonybél perforatio	vékonybél perforatio	vékonybél perforatio
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Gyakori	hepatitis*	hepatitis*	hepatitis*
Ritka	cholangitis sclerotisans	cholangitis sclerotisans*	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	pruritus*, kiütés*	alopecia, pruritus*, kiütés*	kiütés*, pruritus*
Gyakori	súlyos bőrreakciók*, erythema, dermatitis, száraz bőr, vitiligo*, ekcéma, alopecia, dermatitis acneiformis	súlyos bőrreakciók*, erythema, dermatitis, száraz bőr, dermatitis acneiformis, ekcéma	súlyos bőrreakciók*, dermatitis, száraz bőr, erythema, dermatitis acneiformis, alopecia
Nem gyakori	psoriasis, lichenoid keratosis*, papula, a haj színének megváltozása	psoriasis, vitiligo*, papula	ekcéma, lichenoid keratosis*, psoriasis, vitiligo*, papula, a haj színének megváltozása
Ritka	Stevens–Johnson-szindróma, erythema nodosum, toxicus epidermalis necrolysis	Stevens–Johnson-szindróma, lichenoid keratosis*, erythema nodosum, a haj színének megváltozása	toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	musculoskeletalis fájdalom*, arthralgia	musculoskeletalis fájdalom*, arthralgia	arthralgia, musculoskeletalis fájdalom*, myositis*, végtagfájdalom
Gyakori	myositis*, végtagfájdalom, arthritis*	myositis*, végtagfájdalom, arthritis*	arthritis*
Nem gyakori	tenosynovitis*	tenosynovitis*	tenosynovitis*
Ritka	Sjögren-szindróma	Sjögren-szindróma	Sjögren-szindróma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Gyakori		akut vesekárosodás	nephritis*
Nem gyakori	nephritis*	nephritis*, nem fertőző cystitis	
Ritka	nem fertőző cystitis		nem fertőző cystitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	fáradtság, asthenia, oedema*, láz	fáradtság, asthenia, láz	fáradtság, asthenia, oedema*, láz
Gyakori	influenzaszerű betegség, hidegrázás	oedema*, influenzaszerű betegség, hidegrázás	influenzaszerű betegség, hidegrázás

	Monoterápiában	Kemoterápiával kombinációban	Axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinációban
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori		emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint	emelkedett lipázszint, emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett kreatininszint a vérben
Gyakori	emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, hypercalcaemia, emelkedett bilirubinszint a vérben, kreatininszint emelkedés a vérben	emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, kreatininszint emelkedés a vérben, hypercalcaemia	emelkedett amilázszint, emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, hypercalcaemia
Nem gyakori	emelkedett amilázszint	emelkedett amilázszint	

[†]A 2. táblázatban felsorolt mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül egyedül a pembrolizumabnak tulajdonítható, ugyanis az alapbetegség és az egyéb, kombinációban alkalmazott gyógyszerek is közrejátszhatnak benne.

[‡]Egy bradyarrhythmiaikat és tachyarrhythmiaikat is magában foglaló standard elemzés alapján.

*Az alábbi kifejezések a vonatkozó események olyan csoportját képviselik, amelyek nem egy egyedi eseményt, hanem egy egészségi állapotot jellemeznek:

- infúzióval összefüggő reakció (gyógyszer-túlérzékenység, anafilaxiás reakció, anafilaktoid reakció, túlérzékenység, infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakció, citokin felszabadulási szindróma, és szérumbetegség)
- sarcoidosis (cutan sarcoidosis és pulmonalis sarcoidosis)
- hypothyreosis (myxoedema, immunmediált hypothyreosis és autoimmun hypothyreosis)
- mellékvesekéreg-elégtelenség (Addison-kór, akut mellékvesekéreg-elégtelenség és másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenség)
- thyreoiditis (autoimmun thyreoiditis, atípusos szubakut thyreoiditis, pajzsmirigy-betegség, akut thyreoiditis és immunmediált thyreoiditis)
- hyperthyreosis (Basedow-kór)
- hypophysitis (hypopituitarismus és lymphocitás hypophysitis)
- 1-es típusú diabetes mellitus (diabetikus ketoacidosis)
- myastheniás szindróma (myasthenia gravis, beleértve az exacerbatiót is)
- encephalitis (autoimmun encephalitis és nem fertőzőes eredetű encephalitis)
- Guillain-Barré-szindróma (axonalis neuropathia és demyelinizációs polyneuropathia)
- myelitis (ideértve a myelitis transversa-t is)
- aszeptikus meningitis (meningitis és nem fertőző meningitis)
- uveitis (chorioretinitis, iritis és iridocyclitis)
- myocarditis (autoimmun myocarditis)
- vasculitis (központi idegrendszeri vasculitis, aortitis és óriássejtes arteritis)
- pneumonitis (interstitialis tüdőbetegség, szervülő pneumonia, immunmediált pneumonitis, immunmediált tüdőbetegség, valamint autoimmun tüdőbetegség)
- hasi fájdalom (hasi diszkomfort érzés, gyomortáji fájdalom és alhasi fájdalom)
- colitis (mikroszkópos colitis, enterocolitis, haemorrhagiás enterocolitis, autoimmun colitis és immunmediált enterocolitis)
- gastritis (erozív gastritis és haemorrhagiás gastritis)
- pancreatitis (autoimmun pancreatitis, akut pancreatitis és immunmediált pancreatitis)
- gastrointestinalis ulceratio (gyomorfekély és nyombélfekély)
- hepatitis (autoimmun hepatitis, immunmediált hepatitis, gyógyszer által kiváltott májkárosodás és akut hepatitis)
- cholangitis sclerotisans (immunmediált cholangitis)
- pruritus (urticaria, papulosus urticaria, genitális pruritus)
- kiütés (erythemás kiütés, maculosus kiütés, maculo-papulosus kiütés, papulosus kiütés, viszkető kiütés, vesicularis kiütés és genitális kiütés)

- súlyos bőrreakciók (exfoliatív kiütés, pemphigus, és a következők ≥ 3 . fokozata: cutan vasculitis, dermatitis bullosa, exfoliatív dermatitis, generalizált exfoliatív dermatitis, erythema multiforme, lichen planus, oralis lichen planus, pemphigoid, pruritus, genitális pruritus, kiütés, erythematosus kiütés, maculo-papulosus kiütés, viszkető kiütés, pustulosus kiütés, bőrmecrosis és toxicus bőrkiütés)
- vitiligo (a bőr depigmentálódása, a bőr hypopigmentációja és a szemhéj hypopigmentációja)
- lichenoid keratosis (lichen planus és lichen sclerosus)
- musculoskeletális fájdalom (musculoskeletális diszkomfort érzés, hátfájás, musculoskeletális merevség, musculoskeletális mellkasi fájdalom és torticollis)
- myositis (myalgia, myopathia, nekrotizáló myositis, polymyalgia rheumatica és rhabdomyolysis)
- arthritis (ízületi duzzanat, polyarthritis, ízületi folyadékgyülem, autoimmun arthritis és immunmediált arthritis)
- tenosynovitis (tendonitis, synovitis és infájdalom)
- nephritis (autoimmun nephritis, immunmediált nephritis, tubulointerstitialis nephritis és veseelégtelenség, akut veseelégtelenség vagy akut vesekárosodás igazolt nephritisszel, nephrosis szindróma, glomerulonephritis, membranózus glomerulonephritis és akut glomerulonephritis)
- oedema (perifériás oedema, generalizált oedema, folyadék túlterhelés, folyadék visszatartás, szemhéj oedema és ajak oedema, arc oedema, localis oedema és periorbitalis oedema)

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az alábbi, immunmediált mellékhatásokra vonatkozó adatok olyan betegek adatain alapulnak, akik klinikai vizsgálatokban négyféle dózisban (2 mg/ttkg 3 hetente, 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente vagy 200 mg 3 hetente) kaptak pembrolizumabot (lásd 5.1 pont). A mellékhatások kezelésére vonatkozó irányelveket a 4.4 pont tartalmazza.

Immunmediált mellékhatások (lásd 4.4 pont)

Immunmediált pneumonitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 324-nél (4,2%) fordult elő pneumonitis, beleértve a 143 betegnél (1,9%) jelentkező 2. fokozatú, a 81 betegnél (1,1%) jelentkező 3. fokozatú, a 19 betegnél (0,2%) jelentkező 4. fokozatú és a 9 betegnél (0,1%) jelentkező 5. fokozatú eseteket. A pneumonitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,9 hónap volt (tartomány: 2 nap – 27,2 hónap). A fennállás medián időtartama 2,0 hónap volt (tartomány: 1 nap – 51,0+ hónap). A pneumonitis gyakrabban fordult elő a korábban mellkasi irradációt kapó betegeknél (8,1%), mint azoknál a betegeknél, akik korábban nem kaptak mellkasi irradációt (3,9%). A pneumonitis 131 betegnél (1,7%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 196 betegnél a pneumonitis rendeződött, 6-nál következményekkel.

Az NSCLC-ben szenvedő betegek közül 230-nál (6,1%) fordult elő pneumonitis, beleértve a 103 betegnél (2,7%) jelentkező 2. fokozatú, a 63 betegnél (1,7%) jelentkező 3. fokozatú, a 17 betegnél (0,4%) jelentkező 4. fokozatú és a 10 betegnél (0,3%) jelentkező 5. fokozatú eseteket. A pneumonitis a korábban mellkasi irradációt kapó, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC-s betegek 8,9%-ánál fordult elő. A cHL-ban szenvedő betegeknél a pneumonitis (összes fokozat) incidenciája 5,2% és 10,8% között mozgott, az előbbi a KEYNOTE-087 (n = 210), az utóbbit a KEYNOTE-204 (n = 148) vizsgálatban írták le.

Immunmediált colitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 158-nál (2,1%) fordult elő colitis, beleértve a 49 betegnél (0,6%) jelentkező 2. fokozatú, a 82 betegnél (1,1%) jelentkező 3. fokozatú, és a 6 betegnél (0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A colitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,3 hónap volt (tartomány: 2 nap – 24,3 hónap). A fennállás medián időtartama 1,1 hónap volt (tartomány: 1 nap – 45,2 hónap). A colitis 48 betegnél (0,6%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 132 betegnél a colitis rendeződött, 2-nél következményekkel. A CRC-ban szenvedő, pembrolizumab monoterápiával kezelt betegeknél (n = 153), a colitis incidenciája 6,5% volt (minden fokozat), ebből 2,0% volt 3. fokozatú és 1,3% volt 4. fokozatú.

Immunmediált hepatitis

A pembrolizumabot kapó betegek közül 80-nál (1,0%) fordult elő hepatitis, beleértve a 12 betegnél (0,2%) jelentkező 2. fokozatú, az 55 betegnél (0,7%) jelentkező 3. fokozatú és a 8 betegnél (0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hepatitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,5 hónap volt (tartomány: 8 nap – 26,3 hónap). A fennállás medián időtartama 1,3 hónap volt

(tartomány: 1 nap – 29,0+ hónap). A hepatitis 37 betegnél (0,5%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 60 betegnél a hepatitis rendeződött.

Immunmediált nephritis

A pembrolizumab monoterápiát kapó betegek közül 37-nél (0,5%) fordult elő nephritis, beleértve a 11 betegnél (0,1%) jelentkező 2. fokozatú, a 19 betegnél (0,2%) jelentkező 3. fokozatú és a 2 betegnél (< 0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A nephritis megjelenéséig eltelt medián időtartam 4,2 hónap volt (tartomány: 12 nap – 21,4 hónap). A fennállás medián időtartama 3,3 hónap volt (tartomány: 6 nap – 28,2+ hónap). A nephritis 17 betegnél (0,2%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. A nephritis 25 betegnél rendeződött, 5-nél következményekkel. A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumabbal kezelt nem laphámsejtes NSCLC-s betegeknél (n = 488) a nephritis (összes fokozatának) előfordulási gyakorisága 1,4% volt, melyből 0,8% volt 3. fokozatú, és 0,4% volt 4. fokozatú.

Immunmediált endokrin betegségek

A pembrolizumabot kapó betegek közül 74-nél (1,0%) fordult elő mellékvesekéreg-elégtelenség, beleértve a 34 betegnél (0,4%) jelentkező 2. fokozatú, a 31 betegnél (0,4%) jelentkező 3. fokozatú és a 4 betegnél (0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A mellékvesekéreg-elégtelenség megjelenéséig eltelt medián időtartam 5,4 hónap volt (tartomány: 1 nap – 23,7 hónap). A fennállás időtartama nem érte el a mediánértéket (tartomány: 3 nap – 40,1+ hónap). A mellékvesekéreg-elégtelenség 13 betegnél (0,2%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 28 betegnél a mellékvesekéreg-elégtelenség rendeződött, 11-nél következményekkel.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 52-nél (0,7%) fordult elő hypophysitis, beleértve a 23 betegnél (0,3%) jelentkező 2. fokozatú, a 24 betegnél (0,3%) jelentkező 3. fokozatú és az 1 betegnél (< 0,1%) jelentkező 4. fokozatú eseteket. A hypophysitis megjelenéséig eltelt medián időtartam 5,9 hónap volt (tartomány: 1 nap – 17,7 hónap). A fennállás medián időtartama 3,6 hónap volt (tartomány: 3 nap – 48,1+ hónap). A hypophysitis 14 betegnél (0,2%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 23 betegnél a hypophysitis rendeződött, 8-nál következményekkel.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 394-nél (5,2%) fordult elő hyperthyreosis, beleértve a 108 betegnél (1,4%) jelentkező 2. fokozatú és a 9 betegnél (0,1%) jelentkező 3. fokozatú eseteket. A hyperthyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,4 hónap volt (tartomány: 1 nap – 23,2 hónap). A fennállás medián időtartama 1,6 hónap volt (tartomány: 4 nap – 43,1+ hónap). A hyperthyreosis 4 betegnél (0,1%) vezetett a pembrolizumab-kezelés leállításához. 326 betegnél (82,7%) a hyperthyreosis rendeződött, 11-nél következményekkel. Az adjuváns szakaszban pembrolizumab-monoterápiával kezelt, melanómában, NSCLC-ben és RCC-ben szenvedő betegeknél (n = 2060) a hyperthyreosis incidenciája 11,0% volt, melyek többsége 1. vagy 2. fokozatú volt.

A pembrolizumabot kapó betegek közül 939-nél (12,3%) fordult elő hypothyreosis, beleértve a 687 betegnél (9,0%) jelentkező 2. fokozatú vagy a 8 betegnél (0,1%) jelentkező 3. fokozatú eseteket is. A hypothyreosis megjelenéséig eltelt medián időtartam 3,4 hónap volt (tartomány: 1 nap - 25,9 hónap). A fennállás időtartama nem érte el a mediánértéket (tartomány: 2 nap - 63,0+ hónap). A hypothyreosis miatt 6 betegnél (0,1%) állították le a pembrolizumab-kezelést. 216 betegnél (23,0%) a hypothyreosis rendeződött, 16-nál következményekkel. A cHL-ban szenvedő betegeknél (n = 389) a hypothyreosis incidenciája 17% volt, ezek mindegyike 1. vagy 2. fokozatú. A HNSCC-ban szenvedő, pembrolizumab monoterápiával kezelt betegeknél (n = 909) a hypothyreosis előfordulási gyakorisága 16,1% volt (minden fokozat), ebből 0,3% volt 3. fokozatú. A HNSCC-ban szenvedő, platina- és 5-FU-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumabbal kezelt betegeknél (n = 276) a hypothyreosis előfordulási gyakorisága 15,2% volt, közülük mindegyik 1. vagy 2. fokozatú volt. Az axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinált pembrolizumabbal kezelt betegeknél (n = 1456), a hypothyreosis előfordulási gyakorisága 46,2% volt (minden fokozat), melyből 0,8% volt 3. vagy 4. fokozatú. Az adjuváns szakaszban pembrolizumab-monoterápiával kezelt, melanómában, NSCLC-ben és RCC-ben szenvedő betegeknél (n = 2060) a hypothyreosis incidenciája 18,5% volt, melyek többsége 1. vagy 2. fokozatú volt.

Immunmediált cutan mellékhatások

130 (1,7%), pembrolizumabot kapó betegnél immunmediált súlyos bőrreakciók fordultak elő, ide értve a 2. fokozatú eseteket 11 (0,1%) betegnél, a 3. fokozatú eseteket 103 (1,3%) betegnél, a 4. fokozatú esetet 1 betegnél (< 0,1%), és az 5. fokozatú esetet 1 betegnél (< 0,1%). A súlyos bőrreakciók fellépéséig eltelt idő mediánértéke 2,8 hónap volt (2 naptól 25,5 hónapig terjedően). A fennállás időtartamának mediánértéke 1,9 hónap volt (1 naptól 47,1+ hónapig terjedően). Súlyos bőrreakciók miatt 18 (0,2%) betegnél kellett a pembrolizumab adását végleg leállítani. A súlyos bőrreakciók 95 betegnél rendeződtek, 2-nél következményekkel.

Ritkán SJS és TEN eseteket figyeltek meg, néhány közülük halálos kimenetelű volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Az allogén HSCT szövődésményei cHL-ban

A KEYNOTE-013 vizsgálatban 14, korábban pembrolizumab-kezelést kapó, majd allogén HSCT-kezelésben részesülő beteg közül 6 betegnél jelentettek akut GVHD-t, és 1 betegnél krónikus GVHD-t, melyek közül egy sem volt halálos kimenetelű. Két betegnél lépett fel venoocclusiv májbetegség, melyek közül egy halálos kimenetelű volt. Egy betegnél a transzplantációt követően engraftment-szindróma lépett fel.

A KEYNOTE-087 vizsgálatban 32, korábban pembrolizumab-kezelést kapó, majd allogén HSCT-kezelésben részesülő beteg közül 16 betegnél jelentettek akut GVHD-t, és 7 betegnél krónikus GVHD-t, melyek közül kettő halálos kimenetelű volt. Egy betegnél sem lépett fel venoocclusiv májbetegség. A transzplantációt követően egy betegnél sem lépett fel engraftment-szindróma.

A KEYNOTE-204 vizsgálatban 14, korábban pembrolizumab-kezelést kapó, majd allogén HSCT-kezelésben részesülő beteg közül 8 betegnél jelentettek akut GVHD-t, és 3 betegnél krónikus GVHD-t, melyek közül egy sem volt halálos kimenetelű. Egy betegnél sem lépett fel venoocclusiv májbetegség. Egy betegnél a transzplantációt követően engraftment-szindróma lépett fel.

Emelkedett májenzimszintek pembrolizumab és axitinib kombinációjával kezelt RCC-ben szenvedő betegeknél

Egy klinikai vizsgálatban a pembrolizumab és axitinib együttdásakor, korábban nem kezelt, RCC-ben szenvedő betegeknél a vártnál nagyobb gyakorisággal jelentettek 3. és 4. fokozatú GPT- (ALAT) (20%) vagy GOT- (ASAT) (13%) szintemelkedéseket. A GPT- (ALAT) szint emelkedéséig eltelt idő 2,3 hónap volt (mediánérték, tartomány: 7 nap – 19,8 hónap). Azoknál a betegeknél, akiknél a GPT- (ALAT) szintemelkedése $\geq 3 \times$ ULN volt (2–4 fokozat, n = 116), a GPT (ALAT) 94%-ban 0–1 fokozatúra javult. A GPT- (ALAT) szintemelkedést mutató betegek ötvenkilenc százaléka kapott szisztémás kortikoszteroidokat. A laboratóriumi értékek helyreállása után 92 betegnél (84%) indították újra a pembrolizumab (3%) vagy az axitinib (31%) monoterápiát vagy mindkét terápiát (50%). E betegek 55%-ánál a GPT (ALAT) nem emelkedett ismételten a $> 3 \times$ ULN szint fölé, és azok közül, akiknél a GPT (ALAT) ismételten a $> 3 \times$ ULN szint fölé emelkedett, mindannyiuknál helyreálltak a laboratóriumi értékek. 5. fokozatú hepaticus esemény nem fordult elő.

Laboratóriumi eltérések

A pembrolizumab monoterápiával kezelt betegeknél azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérések léptek fel, a következő volt: 9,4%-uknál csökkent lymphocytaszám, 7,4%-uknál a nátriumszint csökkenése, 5,8%-uknál a hemoglobinszint csökkenése, 5,3%-uknál a foszfátszint csökkenése, 5,3%-uknál emelkedett glükózsztint, 3,3%-uknál emelkedett GPT- (ALAT) szint, 3,1%-uknál emelkedett GOT- (ASAT) szint, 2,6%-uknál emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint, 2,3%-uknál csökkent káliumszint, 2,1%-uknál emelkedett káliumszint, 1,9%-uknál csökkent neutrofilszám, 1,8%-uknál csökkent vérlemezkeszám, 1,8%-uknál emelkedett kalciumszint, 1,7%-uknál emelkedett bilirubinszint, 1,5%-uknál csökkent kalciumszint, 1,4%-uknál csökkent albuminszint, 1,3%-uknál emelkedett kreatininszint, 1,2%-uknál a glükózsztint csökkenése, 0,8%-uknál csökkent leukocytaszám, 0,7%-uknál emelkedett magnéziumszint, 0,5%-uknál emelkedett nátriumszint, 0,4%-uknál emelkedett hemoglobinszint, és 0,2%-uknál csökkent magnéziumszint.

A kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab-terápiával kezelt betegeknek azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérések léptek fel, a következő volt: 39,9%-uknál csökkent neutrofilszám, 25,5%-uknál csökkent lymphocytaszám, 23,3%-uknál csökkent leukocytaszám, 20,8%-uknál a hemoglobinszint csökkenése, 13,7%-uknál csökkent vérlemezkesható, 10,4%-uknál csökkent nátriumszint, 7,7%-uknál csökkent káliumszint, 7,3%-uknál a foszfátszint csökkenése, 5,7%-uknál emelkedett GPT- (ALAT) szint, 5,5%-uknál emelkedett glükózsint, 5,3%-uknál emelkedett GOT- (ASAT) szint, 3,6%-uknál emelkedett bilirubinszint, 3,5%-uknál csökkent kalciumszint, 3,4%-uknál emelkedett káliumszint, 3,1%-uknál emelkedett kreatininszint, 2,8%-uknál emelkedett alkalikus foszfátaszint, 2,6%-uknál csökkent albuminszint, 1,7%-uknál a kalciumszint emelkedése, 1,0%-uknál csökkent glükózsint, 0,5%-uknál emelkedett nátriumszint, és 0,1%-uknál a hemoglobinszint emelkedése.

Az axitinibbel vagy lenvatinibbel kombinációban adott pembrolizumab terápiával kezelt betegeknek azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a vizsgálat megkezdéséhez képest 3. vagy 4. fokozatú laboratóriumi eltérések léptek fel, a következő volt: 23,0%-uknál emelkedett lipázszint (a pembrolizumabban és axitinibben kezelt betegeknek nem mérték), 12,0%-uknál csökkent lymphocytaszám, 11,4%-uknál csökkent nátriumszint, 11,2%-uknál emelkedett amilázszint, 11,2%-uknál emelkedett trigliceridszint, 10,4%-uknál emelkedett GPT- (ALAT) szint, 8,9%-uknál emelkedett GOT- (ASAT) szint, 7,8%-uknál emelkedett glükózsint, 6,8%-uknál csökkent foszfátszint, 6,1%-uknál csökkent káliumszint, 5,1%-uknál emelkedett káliumszint, 4,5%-uknál emelkedett koleszterinszint, 4,4%-uknál emelkedett kreatininszint, 4,2%-uknál csökkent hemoglobinszint, 4,0%-uknál csökkent magnéziumszint, 3,5%-uknál csökkent neutrofilszám, 3,1%-uknál emelkedett alkalikusfoszfátaszint, 3,0%-uknál csökkent vérlemezkesható, 2,8%-uknál emelkedett bilirubinszint, 2,2%-uknál csökkent kalciumszint, 1,7%-uknál csökkent fehérvérsejtszám, 1,6%-uknál emelkedett magnéziumszint, 1,5%-uknál emelkedett prothrombin INR-érték, 1,4%-uknál csökkent glükózsint, 1,2%-uknál csökkent albuminszint, 1,2%-uknál emelkedett kalciumszint, 0,4%-uknál emelkedett nátriumszint és 0,1%-uknál emelkedett hemoglobinszint.

Immunogenitás

A 2 mg/ttkg dózist háromhetente, a 200 mg-ot háromhetente vagy a 10 mg/ttkg dózist két- vagy háromhetente kapó, pembrolizumab monoterápiával kezelt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a 2034, értékelhető betegből 36-nál (1,8%) mutattak ki a kezelés során kialakult, pembrolizumab elleni antitesteket, melyek közül 9 betegnek (0,4%) voltak pembrolizumab-ellenes neutralizáló antitestjei. Megváltozott farmakokinetikai vagy biztonságossági profilra nem volt bizonyíték a pembrolizumabot kötő vagy neutralizáló antitest termeléssel összefüggésben.

Gyermekek és serdülők

A 3 hetente 2 mg/ttkg dózisban adott pembrolizumab monoterápia biztonságosságát az I./II. fázisú KEYNOTE-051 vizsgálatban 161, 9 hónapos–17 éves gyermeknél és serdülőnél vizsgálták, akiknek előrehaladott melanómájuk, lymphómájuk, vagy PD-L1 pozitív előrehaladott, kiújult, vagy kezelésre nem reagáló szolid tumoruk volt. A cHL-ban szenvedők csoportjába (n = 22) 11 – 17 éves betegek tartoztak. A gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt biztonságossági profil általában hasonló volt a pembrolizumabban kezelt felnőtteknél megfigyelthez. A (gyermekek és serdülők legalább 20%-ánál jelentett) leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: láz (33%), hányás (30%), fejfájás (26%), hasi fájdalom (22%), anémia (21%), köhögés (21%), és székrekedés (20%). A monoterápia mellett jelentett mellékhatások többsége 1. vagy 2. fokozatú volt. Hetvenhat betegnél (47,2%) lépett fel legalább egy, 3–5. fokozatú mellékhatás, közülük 5 betegnél (3,1%) lépett fel legalább egy mellékhatás, ami halálos kimenetelű volt. A gyakoriságokat az összes jelentett gyógyszer mellékhatás alapján határozták meg, függetlenül a vizsgálóorvos által megállapított ok-okozati összefüggéstől. A IIB, IIC és III. stádiumú melanómában szenvedő serdülőknél adjuvánsként adott pembrolizumabra vonatkozó hosszútávú biztonságossági adatok jelenleg még nem elérhetőek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nincsenek a pembrolizumab túladagolására vonatkozó adatok.

Túladagolás esetén a beteget szoros monitorozás alatt kell tartani a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, PD-1/PDL-1 (Programozott sejthalál fehérje-1/sejthalál ligand-1) inhibitorok. ATC-kód: L01FF02

Hatásmechanizmus

A KEYTRUDA egy olyan humanizált monoklonális antitest, amely a programozott sejthalál-1- (PD-1) receptorhoz kötődik, és megakadályozza annak interakcióját a PD-L1 és PD-L2 ligandokkal. A PD-1 receptor a T-sejt aktivitás negatív regulátora, amely szerepet játszik a T-sejtes immunválasz szabályozásában. A KEYTRUDA azáltal segíti elő a T-sejtes választ, beleértve a tumor elleni választ, hogy gátolja a PD-1 kötődését a PD-L1- és PD-L2 ligandokhoz, amelyek az antigén prezentáló sejteken expresszálódnak, illetve expresszálódhatnak tumorok és egyéb, a tumor mikro környezetében levő sejteken is.

A lenvatinib (multi-TKI) antiangiogén hatása a pembrolizumab (PD-1 gátló) immunstimuláns hatásával kombinálva a tumor mikro környezetében nagyobb mértékben aktiválja a T-sejteket, ami segít leküzdeni az immunterápiával szemben fennálló elsődleges és szerzett rezisztenciát, és a két készítménnyel történő monoterápiához képest jobb tumorválaszt eredményezhet. A preklinikai rágcsálómódellekben a PD-1-gátlóhoz adott TKI-gátló fokozott tumorelleses aktivitást mutatott az önmagában alkalmazott gyógyszerek mellett megfigyelthez képest.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A 3 hetente adott 2 mg/ttkg, a 3 hetente adott 10 mg/ttkg és a 2 hetente adott 10 mg/ttkg pembrolizumab dózisok hatásait értékelték melanoma vagy korábban már kezelt NSCLC indikációkban végzett klinikai vizsgálatokban. A pembrolizumab hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó dózis/expozíciós összefüggések modellezése és szimulációja alapján nincs klinikailag jelentős különbség a 3 hetente adott 200 mg, a 3 hetente adott 2 mg/ttkg, és a 6 hetente adott 400 mg adagok hatásossága vagy biztonságossága között (lásd 4.2 pont).

Melanoma

KEYNOTE-006: Ipilimumab-kezelésben még nem részesült, melanomában szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-006 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, kontrollos, olyan, előrehaladott melanomában szenvedő betegek kezelésével végzett III. fázisú vizsgálat volt, akik korábban nem kaptak ipilimumab-kezelést. A betegeket (1:1:1 arányban) 2 (n = 279) vagy 3 hetente (n = 277) adott 10 mg/ttkg pembrolizumabra, illetve 3 hetente adott 3 mg/ttkg ipilimumabra (n = 278) randomizálták. A BRAF V600E mutáns melanomában szenvedő betegeknél nem volt követelmény a korábban kapott BRAF-gátló terápia.

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátuszt a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azután pedig 12 hetente.

A vizsgálatban részt vevő 834 beteg 60%-a volt férfi, 44%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év volt [tartomány: 18–89 év]) és 98%-uk fehér bőrű volt. A betegek 65%-a volt M1c stádiumban,

9% korelőzményében szerepelt agyi áttét, 66% korábban nem kapott, 34% korábban kapott egy kezelést. Harmincegy százaléknak volt 1-es ECOG-teljesítménypontszáma, 69%-nál az ECOG-teljesítménypontszám 0 volt, és 32%-nak volt emelkedett LDH-szintje. 302 betegnél (36%) számoltak be BRAF-mutációról. BRAF-mutáns tumorban szenvedő betegek közül 139-et (46%) kezelték korábban BRAF-inhibitorral.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a progressziómentes túlélés ([PFS, *progression free survival*], melyet az integrált radiológiai és onkológiai elemzés [IRO, *Integrated Radiology and Oncology Assessment*] értékelt a szolid tumorokban hatást mérő kritériumok [RECIST, *Response Evaluation criteria in Solid Tumors*] 1.1 változata) alapján valamint a teljes túlélés (OS, *overall survival*) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az objektív válaszarány (ORR, *objective response rate*) és a válasz időtartama voltak. A 3. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze ipilimumab kezelésben még nem részesült betegeknek a legalább 21 hónapos követés után elvégzett végső elemzésben. A végső elemzés alapján a teljes túlélésre (OS) és progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó Kaplan–Meier-görbék az 1. és a 2. ábra mutatja.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 277	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente n = 279	Ipilimumab 3 mg/ttkg 3 hetente n = 278
Teljes túlélés (OS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
p-érték [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	Nem érték el (24, NA)	Nem érték el (22, NA)	16 (14, 22)
Progressziómentes túlélés (PFS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,61 (0,50, 0,75)	0,61 (0,50, 0,75)	---
p-érték [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	4,1 (2,9, 7,2)	5,6 (3,4, 8,2)	2,8 (2,8, 2,9)
Legjobb objektív válaszarány (ORR)			
ORR % (95%-os CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Teljes válasz	13%	12%	5%
Részleges válasz	23%	25%	8%
A válasz időtartama[‡]			
Mediánérték hónapokban (tartomány)	Nem érték el (2,0, 22,8+)	Nem érték el (1,8, 22,8+)	Nem érték el (1,1+, 23,8+)
% folyamatban van a 18. hónapnál	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Relatív házárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

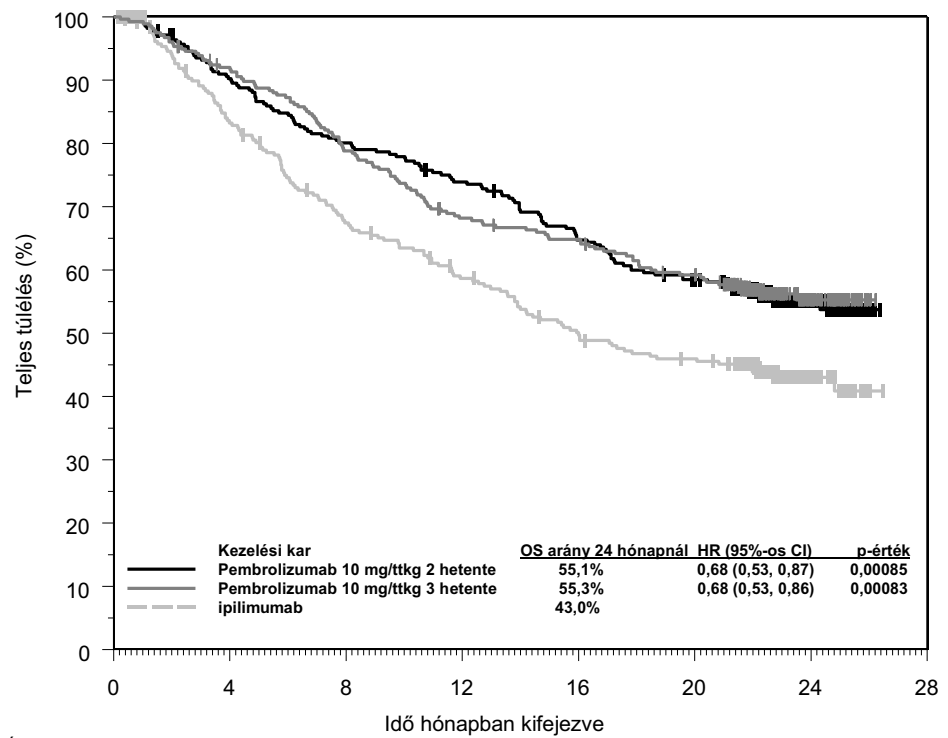
[†] A stratifikált lograng-próba alapján

[‡] A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

[§] A Kaplan–Meier-becslések alapján

NA = nem áll rendelkezésre

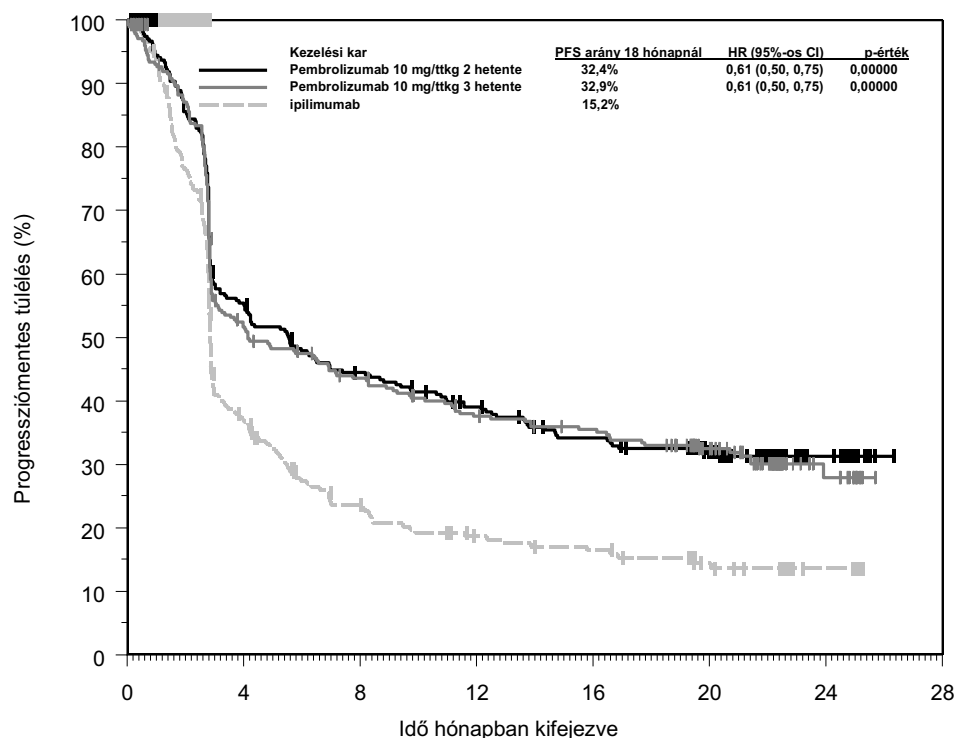
1. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/100kg 2 hetente:	279	249	221	202	176	156	44	0
Pembrolizumab 10 mg/100kg 3 hetente:	277	251	215	184	174	156	43	0
ipilimumab:	278	213	170	145	122	110	28	0

2. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-006 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente:	277	136	111	91	84	60	13	0
ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

KEYNOTE-002: A korábban ipilimumab-kezelésben részesült, melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-002 multicentrikus, kettős-vak, kontrollos, az előrehaladott melanoma kezelésére irányuló vizsgálatban értékelték olyan betegeknél, akik korábban ipilimumab-kezelésben részesültek, és BRAF V600 mutáció pozitív esetén BRAF- vagy MEK-gátló kezelést is kaptak. A betegeket (1:1:1 arányban) randomizálták 2 mg/ttkg (n = 180) vagy 10 mg/ttkg (n = 181) 3 hetente adott pembrolizumabra, illetve kemoterápiára (n = 179), ideértve a dakarbazint, a temozolomidot, a karboplatint, a paklitaxelt vagy a karboplatinnal kombinált paklitaxelt). Kizárták a vizsgálatból az autoimmun betegségben szenvedő, illetve az immunszuppresszánszt kapó betegeket. További kizárási kritérium volt a korábbi ipilimumab-kezelésből eredő súlyos vagy életveszélyes, 4. fokozatú toxicitásként vagy 3. fokozatú toxicitásként definiált, több mint 12 hétig tartó kortikoszteroid-kezelést igénylő (> 10 mg/nap-os prednizon-dózis vagy ennek megfelelő dózis) immunmediált mellékhatások; a vizsgálatkor fennálló, korábbi ipilimumab-kezelésből eredő 2. vagy annál súlyosabb fokozatú mellékhatások; az egyéb monoklonális antitestekkel szembeni korábbi súlyos túlérzékenység; a kórelőzményben szereplő pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség; a HIV-, hepatitis B vagy hepatitis C-fertőzés és az ECOG-teljesítménypontszám ≥ 2 .

A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának első bizonyítékáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a betegség korábban progrediált. A tumorstátust a 12. héten, majd 6 hetente értékelték a 48. hétig, azt követően pedig 12 hetente. Azok a kemoterápiás kezelésben részt vevő betegek, akiknél független értékeléssel a betegség progresszióját állapították meg a betegség első, tervezett értékelése után, átkerülhettek egy másik karra, és kettős vak elrendezésben 2 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabot kaphattak 3 hetente.

A vizsgálatban részt vevő 540 beteg 61%-a férfi, 43%-a 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 62 év [tartomány: 15-89 év]) és 98%-a fehér bőrű volt. A betegek nyolcvankét százaléka volt

M1c stádiumban, előrehaladott melanoma kezelésére a betegek 73%-a kapott legalább kettő, 32%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. Negyvenöt százaléknál volt 1-es az ECOG-teljesítménypontszám, 40%-nál fordult elő emelkedett LDH-szint, és 23%-nak volt BRAF mutáns tumora.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói a progressziómentes túlélés (PFS, *progression free survival*), melyet az IRO (Integrated Radiology and Oncology Assessment) értékelt a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 változata alapján és az OS (*overall survival*) voltak. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az ORR (*objective response rate*) és a válasz időtartama voltak. A 4. táblázat a végső elemzésben szereplő legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a korábban ipilimumab-kezelésben részesült betegeknél, a progressziómentes túlélést (PFS) pedig Kaplan–Meier-görbe szemlélteti a 3. ábrán. A progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében mindkét pembrolizumab-kar jobbnak bizonyult a kemoterápiánál, és a pembrolizumab-dózisok között nem volt különbség. A végső teljes túlélés (OS) elemzése során nem volt olyan statisztikailag jelentős különbség a pembrolizumab és a kemoterápia között, ahol ne vették volna figyelembe a kezelés váltásának (crossover) potenciálisan zavaró hatásait. A kemoterápiás karra randomizált betegek 55%-a lépett át másik karra, és kapott a továbbiakban pembrolizumabot.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente n = 180	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 181	Kemoterápia n = 179
Progressziómentes túlélés (PFS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,58 (0,46, 0,73)	0,47 (0,37, 0,60)	---
p-érték [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	2,9 (2,8, 3,8)	3,0 (2,8, 5,2)	2,8 (2,6, 2,8)
Teljes túlélés (OS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,86 (0,67, 1,10)	0,74 (0,57, 0,96)	---
p-érték [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	13,4 (11,0, 16,4)	14,7 (11,3, 19,5)	11,0 (8,9, 13,8)
Legjobb objektív válaszarány (ORR)			
ORR % (95%-os CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Teljes válasz	3%	7%	0%
Részleges válasz	19%	20%	5%

Végpont	Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente n = 180	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente n = 181	Kemoterápia n = 179
A válasz időtartama[§]			
Mediánérték hónapokban (tartomány)	22,8 (1,4+, 25,3+)	Nem érték el (1,1+, 28,3+)	6,8 (2,8, 11,3)
% folyamatban van a 12 hónapnál	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

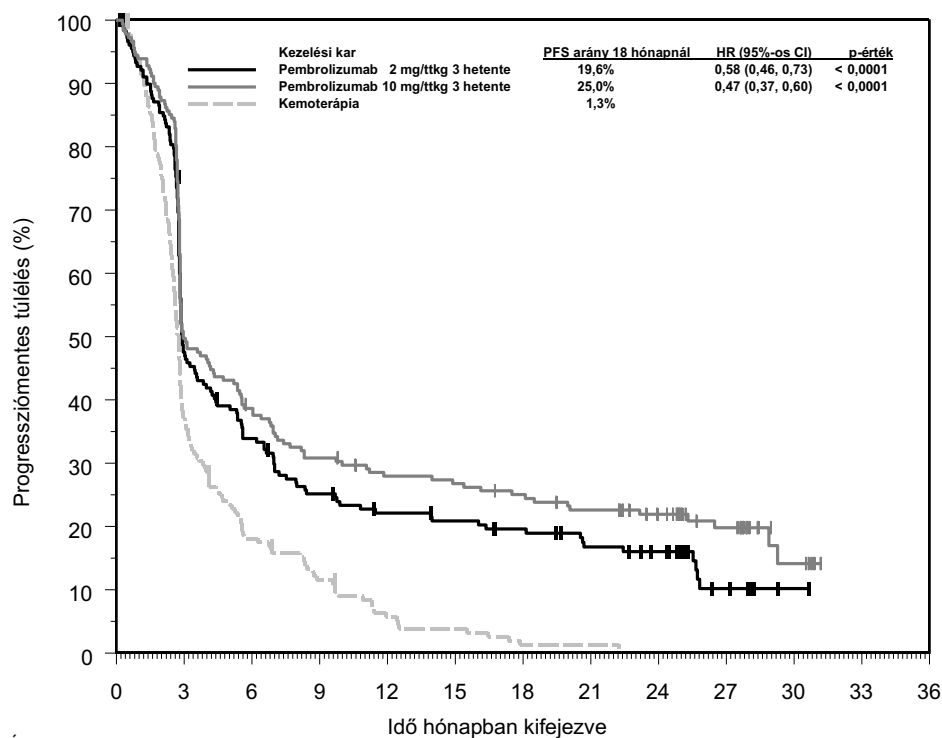
† A stratifikált lograng-próba alapján

‡ Statisztikailag nem szignifikáns a multiplicitásra igazítást követően

§ A végső elemzésben a legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

¶ A Kaplan–Meier-becslések alapján

3. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-002 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/ttkg 3 hetente:	181	69	48	42	30	5	0
Kemoterápia:	179	31	9	2	1	0	0

KEYNOTE-001: A korábban ipilimumabbal kezelt és az ipilimumab-kezelésben még nem részesült, melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett nyílt vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát az előrehaladott melanómában szenvedő betegeknél a KEYNOTE-001-es vizsgálatban értékelték, amely egy nem kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat. A hatásosságot 276 betegnél vizsgálták két, meghatározott kohorszból, amelyből az egyikben a korábban ipilimumab-kezelésben részesült (és BRAF V600 mutáció pozitívitás esetén BRAF- vagy MEK-gátlóval is kezelt), a másikban pedig ipilimumab-kezelésben még nem részesült betegek voltak. A betegeket véletlenszerűen választották a 2 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente vagy a 10 mg/ttkg-ot 3 hetente kapó csoportba. A betegeket a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig kezelték pembrolizumabbal. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknál a klinikailag stabil betegeknél, akiknél a

betegség korábban progrediált. A kizárás kritériumai hasonlóak voltak a KEYNOTE-002-nél alkalmazottakéhoz.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 89 beteg közül, akiket korábban ipilimumabbal kezeltek, 53% volt férfi, 33% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 59 év volt [tartomány: 18-88 év]). Kettő kivételével valamennyi beteg fehér bőrű volt. Nyolcvannégy százalék volt M1c stádiumban és a betegek 8%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. A betegek 70%-a kapott előrehaladott melanoma kezelésére legalább kettő, és 35%-a pedig három vagy több korábbi szisztémás kezelést. A vizsgálati populáció 13%-ánál jelentettek BRAF mutációkat. Valamennyi BRAF mutáns daganatban szenvedő beteg részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

A 2 mg/ttkg pembrolizumabot kapó 51 beteg közül, akik korábban nem részesültek ipilimumab-kezelésben, 63% volt férfi, 35% volt 65 éves vagy idősebb (a medián életkor 60 év volt [tartomány: 35-80 év]). Egy kivételével valamennyi beteg fehér bőrű volt. Hatvanhárom százalékuk volt M1c stádiumban és a betegek 2%-ának a kórtörténetében szerepelt agyi áttét. Negyvenöt százalék nem kapott korábbi kezelést előrehaladott melanoma ellen. Húsz betegnél (39%) jelentettek BRAF mutációt. A BRAF mutáns daganatokban szenvedő betegek közül 10 (50%) részesült korábban BRAF-gátló kezelésben.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az objektív válaszarány (ORR) volt, amelyet független vizsgálat határozott meg a szolid tumorokban a hatást mérő kritériumok (RECIST) 1.1 változata alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói a betegség kontroll-arány (DCR, disease control rate, beleértve a teljes választ, a részleges választ és a stabil betegséget), a válasz időtartama, a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) voltak. A tumorválaszt 12 hetes időközönként vizsgálták. Az 5. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze az ipilimumabbal korábban már kezelt vagy korábban nem kezelt, pembrolizumabot kapó betegeknél, egy 2 mg/ttkg-os dózis esetében, minden betegnél legalább 30 hónapos követési idő alapján.

5. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-001 vizsgálatban

Végpont	2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél n = 89	2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente korábban ipilimumabbal nem kezelt betegeknél n = 51
Legjobb objektív válaszarány (ORR)* az IRO alapján†		
ORR % (95%-os CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Teljes válasz	7%	12%
Részleges válasz	19%	24%
Betegség kontroll-arány (%)‡	48%	49%
A válasz időtartama§		
Mediánérték hónapban kifejezve (tartomány)	30,5 (2,8+, 30,6+)	27,4 (1,6+, 31,8+)
% folyamatban van a 24. hónapnál¶	75%	71%
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Progressziómentes túlélés aránya a 12. hónapnál	34%	38%
Teljes túlélés (OS)		
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	18,9 (11, nem áll rendelkezésre)	28,0 (14, nem áll rendelkezésre)
Teljes túlélési (OS) arány a 24. hónapnál	44%	56%

* Beleértve azokat a betegeket, akiknek a vizsgálat megkezdésekor független radiológiai vizsgálat által megállapított mérhető betegsége nem volt

† IRO = Integrált radiológiai és onkológiai értékelés a RECIST 1.1 felhasználásával

‡ A stabil betegséget vagy ennél jobb terápiás választ adó legjobb reakció alapján

§ Olyan betegeket alapul véve, akiknél a választ független értékelés erősítette meg, a válasz első feljegyzett dátumától kezdődően; n = 23 a korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél; n = 18 a korábban ipilimumab kezelésben nem részesült betegeknél

¶ A Kaplan–Meier-becslések alapján

Az eredmények a 10 mg/ttkg pembrolizumabot 3 hetente kapó, korábban ipilimumabbal kezelt betegeknél (n = 84) illetve az ipilimumabbal korábban nem kezelt betegeknél (n = 52) hasonlóak voltak azokhoz a betegekéhez, akik 2 mg/ttkg pembrolizumabot kaptak 3 hetente.

Alpopulációs elemzések

BRAF mutáció-státusz melanomában

A végső elemzés részeként elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 414; 77%) vagy a korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt (n = 126; 23%) hordozó betegeknél, ahogyan a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat: A BRAF mutációs státuszra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

Végpont	BRAF vad típus		BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés mellett	
	Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente (n = 136)	Kemoterápia (n = 137)	Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente (n = 44)	Kemoterápia (n = 42)
PFS relatív hazárd* (95%-os CI)	0,50 (0,39, 0,66)	---	0,79 (0,50, 1,25)	---
OS relatív hazárd* (95%-os CI)	0,78 (0,58, 1,04)	---	1,07 (0,64, 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Relatív hazárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső elemzés részeként elvégezték a KEYNOTE-006 vizsgálat alcsoport elemzését a BRAF vad típust (n = 525; 63%), a korábbi BRAF-kezelés nélküli BRAF mutációt (n = 163; 20%) és korábban BRAF-kezelésben részesülő, BRAF mutációt hordozó betegeknél (n = 139; 17%), ahogyan a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: A BRAF mutációs státuszra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

Végpont	BRAF vad típus		BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés nélkül		BRAF mutáció korábbi BRAF kezelés mellett	
	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve)	Ipilimumab (n = 170)	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve)	Ipilimumab (n = 55)	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve)	Ipilimumab (n = 52)
PFS relatív hazárd* (95%-os CI)	0,61 (0,49, 0,76)	---	0,52 (0,35, 0,78)	---	0,76 (0,51, 1,14)	---
OS relatív hazárd* (95%-os 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%

* Relatív hazárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

PD-L1 státusz melanómában

A végső elemzés részeként elvégezték a KEYNOTE-002 alcsoport elemzését PD-L1 pozitív betegeknél (PD-L1-expresszió a tumorsejtek és a tumorasszociált immunsejtek $\geq 1\%$ -ában, az életképes tumorsejtekhez viszonyítva – MEL-skála) a PD-L1 negatívokhoz képest. A PD-L1-expressziót retrospektíven vizsgálták a 22C3 PD-L1-elleni antitesttel végzett immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatokkal. A PD-L1-expresszió szempontjából értékelhető betegek (79%) közül 69% (n = 294) volt PD-L1 pozitív, és 31% (n = 134) volt PD-L1 negatív. A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-002 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente	Kemoterápia	Pembrolizumab 2 mg/ttkg 3 hetente	Kemoterápia
	PD-L1 pozitív		PD-L1 negatív	
PFS relatív hazárd* (95%-os CI)	0,55 (0,40, 0,76)	---	0,81 (0,50, 1,31)	---
OS relatív hazárd* (95%-os CI)	0,90 (0,63, 1,28)	---	1,18 (0,70, 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Relatív hazárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső elemzés részeként elvégezték a KEYNOTE-006 alcsoport elemzését a PD-L1 pozitív betegeknél (n = 671; 80%) a PD-L1 negatívokkal összehasonlítva (n = 150; 18%). A PD-L1-expresszió szempontjából értékelhető betegek (98%) közül 82% volt PD-L1 pozitív, és 18% volt PD-L1 negatív. A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredményeket a 9. táblázat foglalja össze.

9. táblázat: A PD-L1-expresszióra vonatkozó hatásossági eredmények a KEYNOTE-006 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve)	Ipilimumab	Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 vagy 3 hetente (összesítve)	Ipilimumab
	PD-L1 pozitív		PD-L1 negatív	
PFS relatív hazárd* (95%-os CI)	0,53 (0,44, 0,65)	---	0,87 (0,58, 1,30)	---
OS relatív hazárd* (95%-os CI)	0,63 (0,50, 0,80)	---	0,76 (0,48, 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Relatív hazárd (a pembrolizumab az ipilimumabbal összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

Ocularis melanoma

A 20, KEYNOTE-001-es vizsgálatban részt vevő, ocularis melanomában szenvedő betegnél nem jelentettek objektív választ; 6 betegnél jelentettek stabil betegséget.

KEYNOTE-716: placebokontrollos vizsgálat reszekción átesett, IIB vagy IIC stádiumú melanomában szenvedő betegek adjuváns kezeléséről

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-716 elnevezésű, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, melyet IIB vagy IIC stádiumú melanomában szenvedő, reszekción átesett betegeknél végeztek. Összesen 976 beteget randomizáltak (1:1 arányban), akik legfeljebb egy évig, vagy a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, háromhetente 200 mg pembrolizumabot (vagy a 12 – 17 éves gyermekek és serdülők esetén háromhetente 2 mg/ttkg [legfeljebb maximum 200 mg] pediátriai dózisú pembrolizumabot) (n = 487) vagy placebót kaptak (n = 489). A randomizálás stratifikációja az American Joint Committee on Cancer (AJCC, a ráktípusok stádiumainak meghatározásával foglalkozó amerikai bizottság) 8. kiadásában ismertetett T-stádiumok szerint történt. Az aktív autoimmun betegségben, az immunszuppressziót igénylő betegségben, vagy a mucosalis vagy ocularis melanomában szenvedő betegek nem voltak bevonhatóak. Kizárták azokat a betegeket is, akik a sebészi beavatkozás kivételével korábban melanoma elleni kezelést kaptak. A betegek állapotát képpalkotó eljárással monitorozták a randomizációt követő 4. évig hathavonta és az 5. évben egy alkalommal, vagy a kiújulásig, amennyiben az hamarabb bekövetkezett.

A 976 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 61 év medián életkor (tartomány: 16–87 év, 39%-uk 65 éves vagy idősebb, 2 serdülőkorú beteg [kezelési karonként egy]); 60%-uk férfi, és az ECOG-

teljesítménypontszám 0 (93%) és 1 (7%). Hatvannégy százalékuk esetében a melanoma IIB, és 35%-uk esetében IIC stádiumú volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálóorvos által megállapított, kiújulásmentes túlélés (*recurrence-free survival*, RFS) volt a teljes populációban. Definíciója szerint az RFS a randomizáció dátuma és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis) vagy az elhalálozás dátuma közt eltelt idő, amelyik hamarabb bekövetkezett. A másodlagos hatásossági végpont a távoli metasztázisok kialakulásától mentes túlélés (*distant metastasis-free survival*, DMFS) és a teljes túlélés (OS) volt a teljes populációban. Az elemzés során az OS-t a szakmai szabályoknak megfelelően nem értékelték. A vizsgálat előre meghatározott interim analízise kezdetben az RFS (HR 0,65; 95%-os CI 0,46; 0,92; p-érték = 0,00658) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a pembrolizumab-karra randomizált betegeknél, a placebohoz képest. Az előre meghatározott végső analízis 20,5 hónapos medián követési idő mellett megfigyelt RFS eredményeit a 10. táblázat foglalja össze.

A 38,5 hónapos medián követési idő után frissített RFS eredmények konzisztensek voltak az RFS végső analízisében megfigyelttel a pembrolizumab-kezelésre randomizált karon a placebóval összehasonlítva (HR 0,62; 95%-os CI 0,49; 0,79) (lásd 4. ábra). A vizsgálat a DMFS terén a pembrolizumab-karra randomizált betegeknél a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikáns javulást mutatott (HR 0,64; 95%-os CI 0,47; 0,88; p-érték = 0,00292) az előre meghatározott interim analízis alapján, 26,9 hónapos medián követési idő után. A DMFS-eredmények előre meghatározott végső analíziséből 38,5 hónapos medián követési idő után származó eredményeket a 10. táblázat és az 5. ábra foglalja össze.

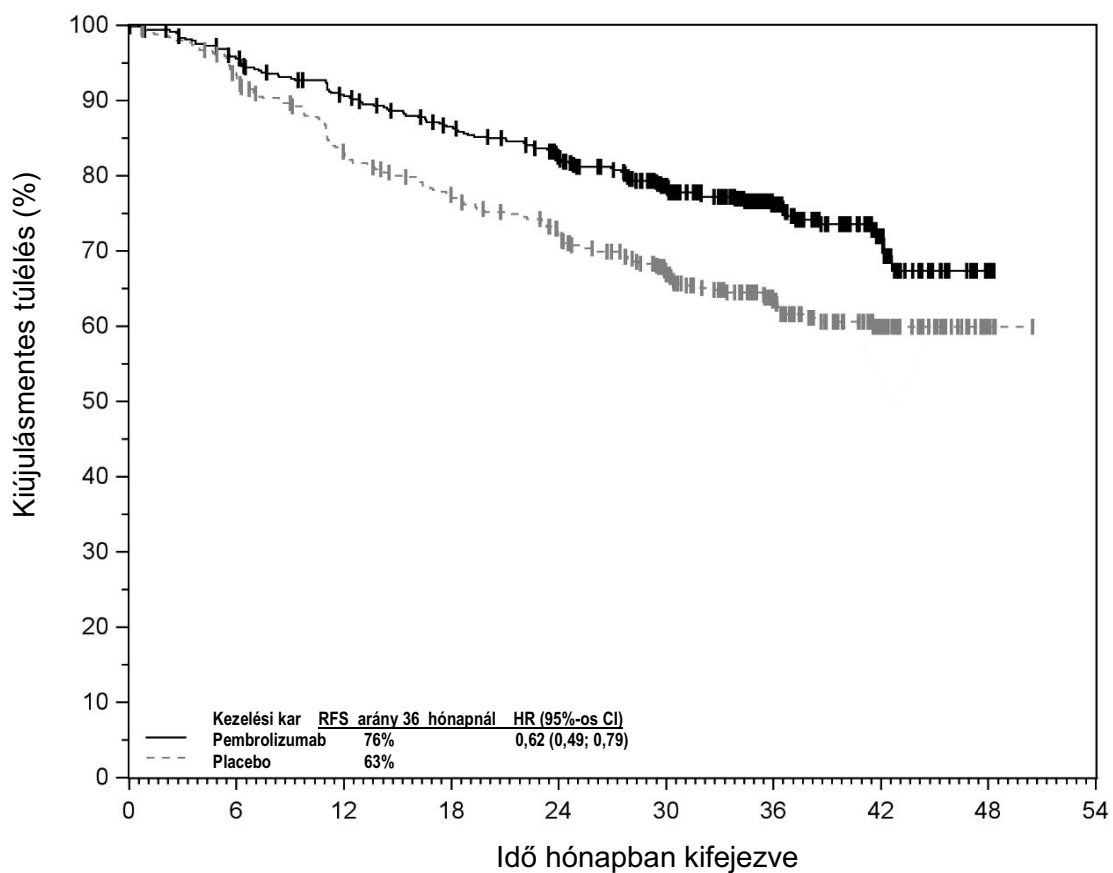
10. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-716 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 487	Placebo n = 489
Kiújulásmentes túlélés (RFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	72 (15%)	115 (24%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	NR (NR; NR)	NR (29,9; NR)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,61 (0,45; 0,82)	
p-érték (stratifikált lograng) [†]	0,00046	
Távoli metasztázisok kialakulásától mentes túlélés (DMFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

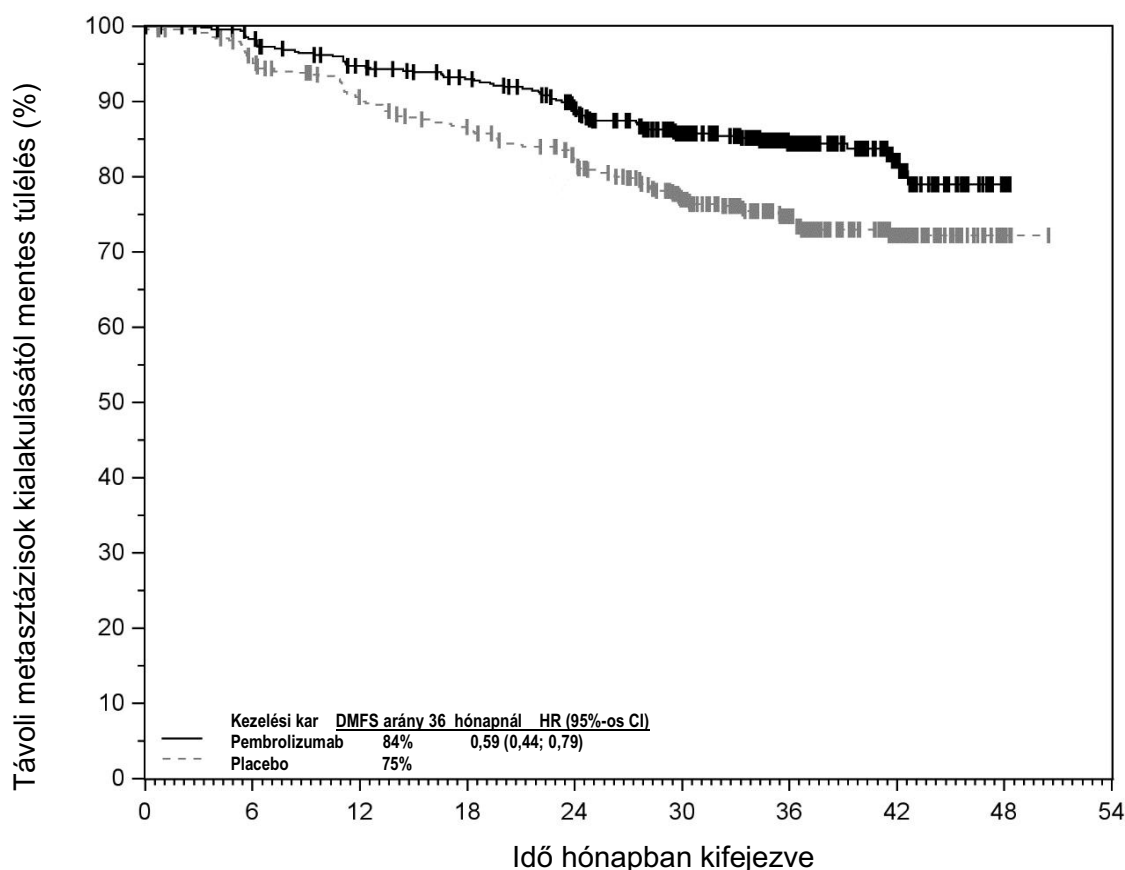
[†] Nominális p-érték, az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. kiadásában ismertetett stádiumok szerint stratifikált lograng-próba alapján.
NR = nem került elérésre

4. ábra: Kezelési karonkénti kiújulásmentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-716 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Placebo	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

5. ábra: Kezelési karonkénti távoli metasztázisok kialakulásától mentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-716 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



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

KEYNOTE-054: placebokontrollos vizsgálat teljes reszekción átesett, III. stádiumú melanomában szenvedő betegek adjuváns kezelésére

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-054 elnevezésű multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, melyet IIIA (> 1 mm nyirokcsomó metastasis), IIIB vagy IIIC stádiumú melanomában szenvedő, teljes reszekción átesett betegekkel végeztek. Összesen 1019 felnőtt beteget randomizáltak (1:1 arányban), akik legfeljebb egy évig, a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, háromhetente 200 mg pembrolizumabot (n = 514) vagy placebo (n = 505) kaptak. A randomizálás stratifikációja az AJCC 7. kiadásában ismertett stádiumok (IIIA vs. IIIB vs. IIIC 1–3 pozitív nyirokcsomó vs. IIIC ≥ 4 pozitív nyirokcsomó) valamint a földrajzi régiók (Észak-Amerika, európai országok, Ausztrália és egyéb országok, kijelölés szerint) alapján történt. A kezelésbe nyirokcsomó disszekción átesett és, ha szükséges volt, a kezelés megkezdését megelőző 13 héten belül sugárterápiában részesült betegeket vontak be. Az aktív autoimmun betegségben, az immunszuppressziót igénylő betegségben, vagy a mucosalis vagy ocularis melanomában szenvedő betegek nem voltak bevonhatóak. Kizárták azokat a betegeket is, akik korábban a sebészi vagy interferon-kezelés kivételével kezelést kaptak a bizonyított nyirokcsomó érintettség nélküli, vastag, elsődleges melanomára. A betegeket az első pembrolizumab-dózist követő első két évben 12 hetente, majd a 3.–5. évben 6 havonta, ezt követően pedig évente képzelt eljárással monitorozták.

Az 1019 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 54 év medián életkor (25%-uk 65 éves vagy idősebb); 62%-uk férfi, és az ECOG-teljesítménypontszám 0 (94%) és 1 (6%). Tizenhat százalékuk

volt IIIA, 46%-uk IIIB, 18%-uk IIIC (1–3 pozitív nyirokcsomó), és 20%-uk IIIC (≥ 4 pozitív nyirokcsomó) stádiumban; 50%-uknál állt fenn pozitív BRAF V600 mutáció, és 44%-uknál volt megfigyelhető vad típusú BRAF. A PD-L1 expressziót IHC módszerrel, retrospektíven tesztelték a 22C3 anti-PD-L1 antitest segítségével; a betegek 84%-ánál a melanoma PD-L1 pozitív volt (PD-L1 expresszió $\geq 1\%$ a tumorsejtekben és a tumor-asszociált immunsejtekben, az életképes tumorsejtekhez viszonyítva). Az értékelési rendszer ugyanaz volt, mint amit metasztatizáló melanoma esetén használtak (MEL-skála).

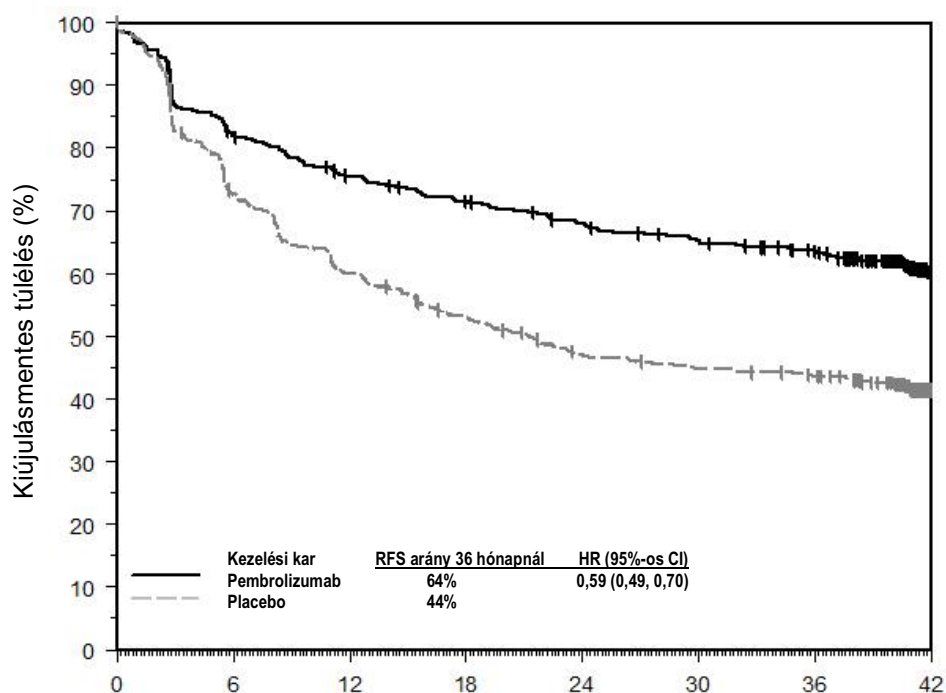
Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgálóorvos által megállapított RFS volt a teljes és a PD-L1 pozitív tumorral rendelkező populációban. Definíciója szerint az RFS a randomizáció dátuma és az első kiújulás (lokális, regionális vagy távoli metastasis) vagy az elhalálozás dátuma közt eltelt idő, amelyik hamarabb bekövetkezett. A másodlagos hatásossági végpont a DMFS és a teljes túlélés (OS) volt a teljes, valamint a PD-L1 pozitív tumorral rendelkező populációban. Az elemzések során az OS-t a szakmai szabályoknak megfelelően nem értékelték. A vizsgálat előre meghatározott interim analízise kezdetben az RFS (HR 0,57; 98,4%-os CI 0,43, 0,74; p-érték $<0,0001$) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a pembrolizumab-karra randomizált betegeknél, a placebohoz képest. A frissített, 45,5 hónapos medián követési idő mellett megfigyelt hatásossági adatokat a 11. táblázat, valamint a 6. és 7. ábra foglalja össze.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-054 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 514	Placebo n = 505
RFS		
Eseményt mutató betegek száma (%)	203 (40%)	288 (57%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	NR	21,4 (16,3, 27,0)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,59 (0,49, 0,70)	
DMFS		
Eseményt mutató betegek száma (%)	173 (34%)	245 (49%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	NR	40,0 (27,7, NR)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,60 (0,49, 0,73)	
p-érték (stratifikált lograng-próba)	$< 0,0001$	

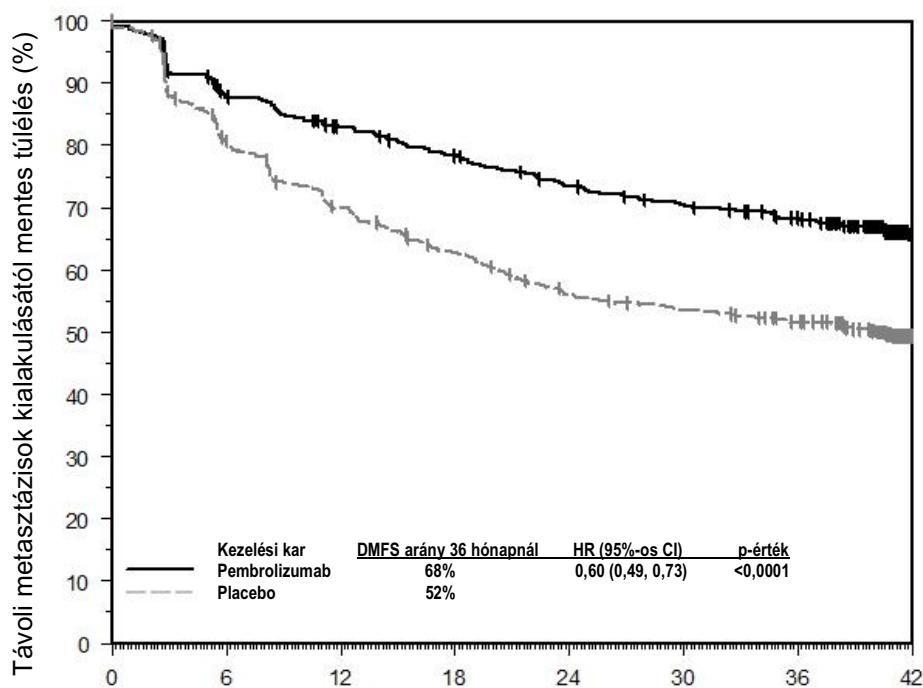
* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával
NR = nem került elézésre

6. ábra: Kezelési karonkénti kiújulásmentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a KEYNOTE-054 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve							
Pembrolizumab	514	412	375	353	333	316	300	163
Placebo:	505	359	297	258	225	213	205	115

7. ábra: Kezelési karonkénti távoli metasztázisok kialakulásától mentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a KEYNOTE-054 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve							
Pembrolizumab:	514	434	404	378	352	334	314	174
Placebo:	505	395	339	301	265	251	235	136

Az RFS és DMFS terén megfigyelt előny konzisztensen megmutatkozott az als csoportok között, ide értve a daganat PD-L1 expressziós tumorstátuszát, a BRAF mutációra vonatkozó státuszt, valamint a betegség (az AJCC 7. kiadása alapján meghatározott) stádiumát. Ezek az eredmények egy post-hoc analízisben, az AJCC jelenlegi, 8. kiadása alapján meghatározott stádiumokba történő átsorolás mellett is konzisztensek maradtak.

NSCLC

KEYNOTE-671: Kontrollos vizsgálat reszekábilis NSCLC-ben szenvedő betegek neoadjuváns és adjuváns kezelésére

A neoadjuváns kezelésként adott, platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumab, majd az adjuváns kezelésként, monoterápiában folytatólagosan adott pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-671, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték. A fő bevásztási kritériumok alapján olyan, korábban nem kezelt és reszekábilis NSCLC-ben szenvedő betegeket vontak be a vizsgálatba, akiknél nagy a kiújulás kockázata (az AJCC 8. kiadásában ismertett stádiumok alapján: II, IIIA, vagy IIIB (N2)), a daganat PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározott PD-L1 expressziós státuszától függetlenül. A genomikus tumoraberrációk vagy onkogén mutációk tesztelése nem volt kötelező a vizsgálatba történő bevonáskor.

Az alábbi bevásztási kritériumok definiálták azokat a betegeket, akiknél a terápiás indikáción belül nagy a kiújulás kockázata, és akik a betegpopulációban az AJCC 8. kiadása szerinti stádiumok alapján a II – IIIB (N2) kategóriákba tartoznak: a tumor mérete > 4 cm; vagy bármely méretű, N1 vagy N2 státusszal járó tumor; vagy olyan daganatok, amelyek ráterjedtek a mellkasi képletekre (közvetlenül ráterjedtek a pleura parietalis lemezére, a mellkas falára, a rekeszizomra, a nervus phrenicusra, a pleura mediastinalis részére, a pericardium parietalis lemezére, a mediastinumra, a szívre, a nagyerekre, a légcsőre, a nervus laryngeus rekurrensre, a nyelőcsőre, a csigolyatestekre, a carina tracheae-re); vagy olyan, > 4 cm méretű daganatok, amelyek érintik a főhörgőt; vagy a hilumra ráterjedő, obstruktív atelectasiát okozó, > 4 cm méretű daganatok; vagy olyan daganatok, amelyek a primer daganattal azonos lebenyben, vagy másik, azonos oldali lebenyben különálló nodulusokkal jártak.

Amennyiben volt rá javallat, a betegek az adjuváns pembrolizumab- vagy placebokezelés előtt adjuváns sugárkezelést kaptak. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak azok az aktív autoimmun betegségben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük, vagy akik immunuszuppressziót igénylő betegségben szenvedtek. A randomizáció során a stratifikációt a tumorstádium (II vs. III), a PD-L1-státusz (TPS \geq 50% vagy < 50%), a tumor szövettana (laphámsejtes vs. nem laphámsejtes), valamint a földrajzi régió (Kelet-Ázsia vs. nem Kelet-Ázsia) alapján végezték el.

A betegeket (1:1 arányban) a következő kezelési csoportokba randomizálták:

- A kezelési kar: minden 21 napos ciklus 1. napján neoadjuvánsként adott 200 mg pembrolizumab 75 mg/m² ciszplatinnal kombinálva, valamint vagy minden 21 napos ciklus 1. napján adott 500 mg/m² pemetrexed, vagy minden 21 napos ciklus 1. és 8. napján adott 1000 mg/m² gemcitabin, legfeljebb 4 cikluson keresztül. A műtétet követően legfeljebb 13 kezelési cikluson át, 3 hetente 200 mg pembrolizumot alkalmaztak.
- B kezelési kar: minden 21 napos ciklus 1. napján neoadjuvánsként adott placebo 75 mg/m² ciszplatinnal kombinálva, valamint vagy minden 21 napos ciklus 1. napján adott 500 mg/m² pemetrexed, vagy minden 21 napos ciklus 1. és 8. napján adott 1000 mg/m² gemcitabin, legfeljebb 4 cikluson keresztül. A műtétet követően legfeljebb 13 kezelési cikluson át, 3 hetente placebót alkalmaztak.

Minden vizsgálati gyógyszert intravénás infúzió formájában adtak be. A pembrolizumab vagy a placebo alkalmazását a kezelés befejezéséig (17 ciklus); a betegség definitív műtétet kizáró progressziójáig; a betegség adjuváns szakaszban történő kiújulásáig; azoknál a nem műtött vagy nem teljes reszekción átesett betegeknél, akik beléptek az adjuváns szakaszba, a betegség progressziójáig; vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták. A tumorstátuszt a vizsgálat elején, a neoadjuváns szakaszban a 7. és a 13 héten, majd az adjuváns szakasz kezdetét megelőző 4 héten belül

értékelték. Az adjuváns szakasz kezdete után a tumorstátuszt a 3. év végéig 16 hetente, majd ezt követően 6 havonta értékelték.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a vizsgáló által meghatározott eseménymentes túlélés (*event-free survival*, EFS) voltak. A másodlagos hatásossági mutató a patológiai teljes válasz (pCR) aránya és a jelentős patológiai válasz (mPR) aránya volt, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független patológiai értékelés (BIPR, *blinded independent pathology review*) alapján.

A KEYNOTE-671 vizsgálatban összesen 797 beteget randomizáltak: 397 beteget a pembrolizumab-karra és 400 beteget a placebokarra. A kiindulási jellemzők a következők voltak: 64 év medián életkor (tartomány: 26 – 83 év); 45%-uk 65 éves vagy idősebb; 71%-uk férfi; 61%-uk fehér bőrű, 31%-uk ázsiai és 2%-uk fekete bőrű. Hatvanhárom százalékuknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, illetve 37%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1 volt; 30%-uknál a betegség II. stádiumú és 70%-uknál III. stádiumú volt; 33%-uknál a daganat PD-L1 expressziója $TPS \geq 50\%$, míg 67%-uknál $TPS < 50\%$ volt; a tumor szövettana alapján a betegek 43%-ának volt laphámsejtes carcinómája és 57%-nál írtak le nem laphámsejtes tumort; 31%-uk származott Kelet-Ázsiából. A betegek 4%-ánál állt fenn EGFR-mutáció, 66%-uknál pedig ismeretlen volt az EGFR-mutáció státusza. A betegek 3%-ánál állt fenn ALK transzlokáció, 68%-uknál pedig ismeretlen volt a transzlokáció státusza.

A platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumab-karon a betegek nyolcvanegy százalékának, míg a platina-tartalmú kemoterápiás karon a betegek 76%-ának volt definitív műtete.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást igazolt az OS, az EFS, a pCR és az mPR terén, a platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumabot követő pembrolizumab monoterápiás karra randomizált betegeknél, a platina-tartalmú kemoterápiával kombinált placebo követő placebokezelésre randomizált betegekhez képest. Az előre meghatározott interim analízis során (21,4 hónap medián követési idő (tartomány: 0,4 – 50,6 hónap)) az EFS HR 0,58 volt (95%-os CI: 0,46; 0,72; p-érték $< 0,0001$) a platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumabot követő pembrolizumab monoterápiás karra randomizált betegeknél, a platina-tartalmú kemoterápiával kombinált placebo követő placebokezelésre randomizált betegekhez képest. Az analízis idején az OS eredmények feldolgozottsága még nem volt teljes.

A 12. táblázat az előre meghatározott interim analízis legfontosabb hatásossági mutatóit összegzi 29,8 hónap medián követési idő (tartomány: 0,4 – 62,0 hónap) után. A 8. és a 9. ábra az OS-re és az EFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét mutatja.

12. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-671 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab kemoterápiával kombinálva/ Pembrolizumab n = 397	Placebo kemoterápiával kombinálva/ Placebo n = 400
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	110 (28%)	144 (36%)
Mediánérték hónapokban kifejezve* (95%-os CI)	NR (NR; NR)	52,4 (45,7; NR)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
p-érték‡	0,00517	
Eseménymentes túlélés (EFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	174 (44%)	248 (62%)
Mediánérték hónapokban kifejezve* (95%-os CI)	47,2 (32,9; NR)	18,3 (14,8; 22,1)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

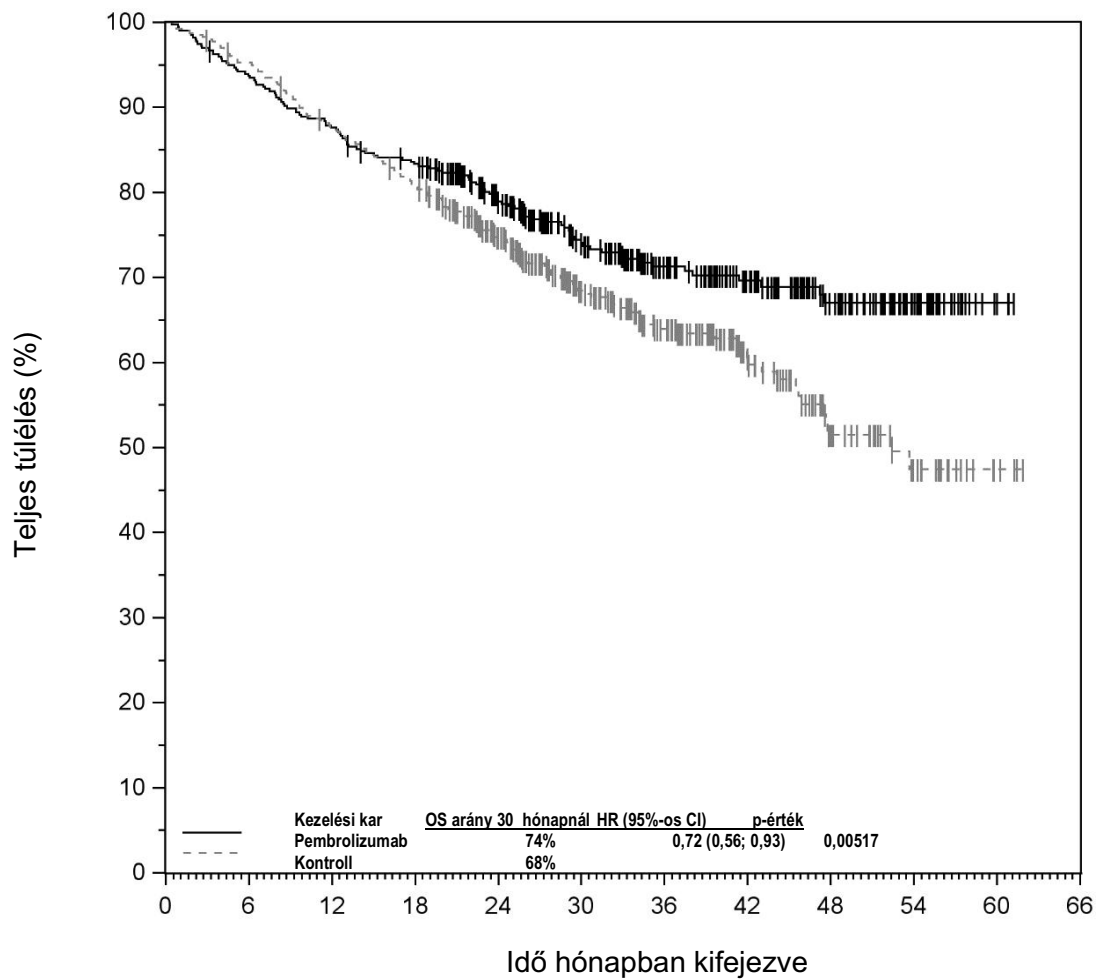
* A Kaplan–Meier-bebecslések alapján

† A Cox regressziós modell alapján, amelyben a kezelés a kovariáns tényező, a betegség stádiuma, a daganat PD-L1-expressziója, a szövettan és a földrajzi régió alapján stratifikálva

‡ A stratifikált lograng próba alapján

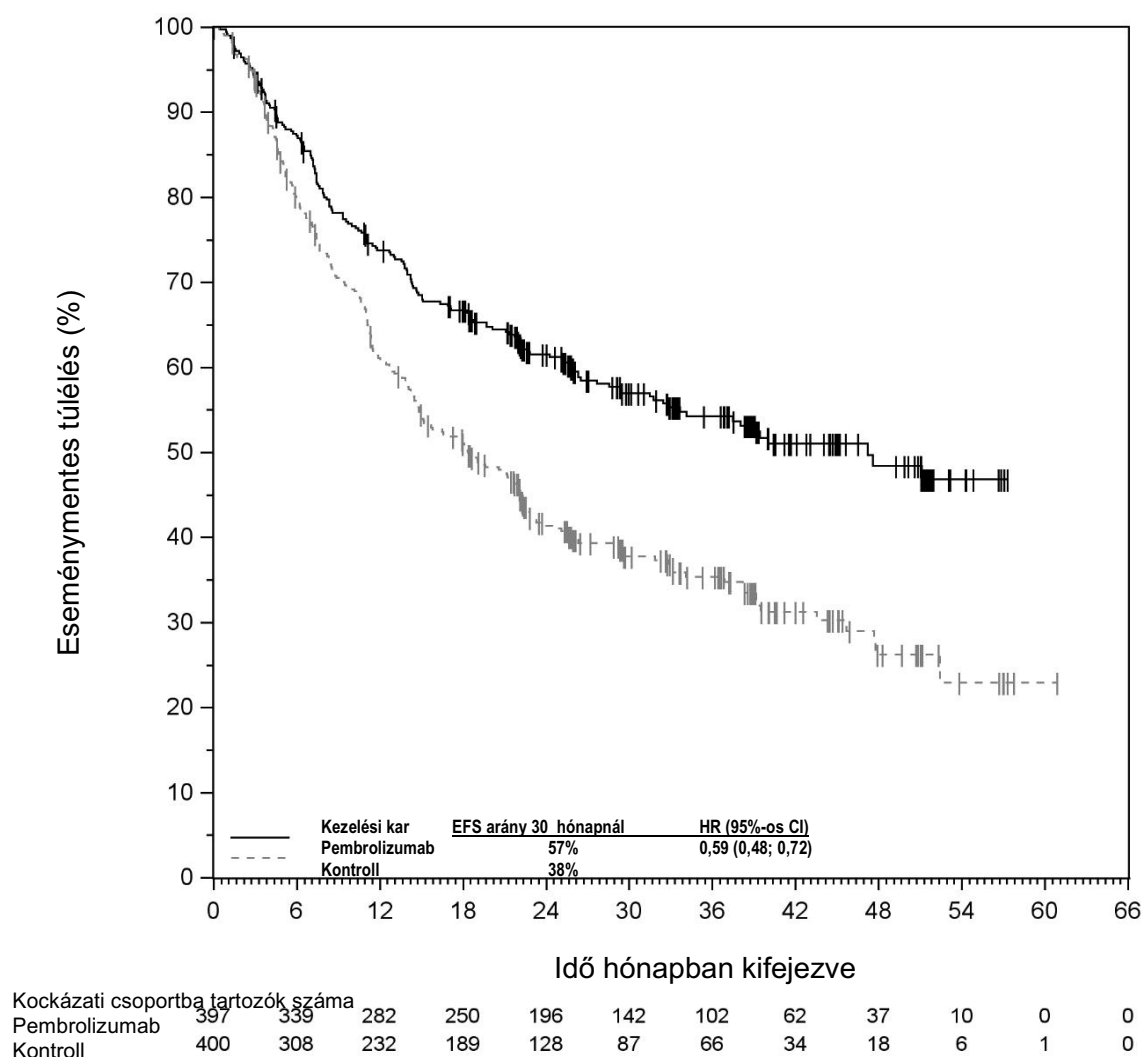
NR = nem érték el

8. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-671 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Kontroll	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

9. ábra: Kezelési karonkénti eseménymentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-671 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Elvégeztek egy post-hoc feltáró alcsoport elemzést a KEYNOTE-671 vizsgálat azon betegeinél, akiknél a daganat PD-L1 expressziója TPS \geq 50% (pembrolizumab-kar [n = 132; 33%] vs. placebocar [n = 134; 34%]); TPS = 1 – 49% (pembrolizumab-kar [n = 127; 32%] vs. placebocar [n = 115; 29%]) és TPS < 1% volt (pembrolizumab-kar [n = 138; 35%] vs. placebocar [n = 151; 38%]). Az EFS relatív hazárd 0,48 (95%-os CI: 0,33; 0,71) volt TPS \geq 50% mellett, 0,52 (95%-os CI: 0,36; 0,73) volt TPS = 1 – 49% mellett és 0,75 (95%-os CI: 0,56; 1,01) volt TPS < 1% mellett. Az OS relatív hazárd 0,55 (95%-os CI: 0,33; 0,92) volt TPS \geq 50% mellett, 0,69 (95%-os CI: 0,44; 1,07) volt TPS = 1 – 49% mellett és 0,91 (95%-os CI: 0,63; 1,32) volt TPS < 1% mellett.

KEYNOTE-091: Placebokontrollos vizsgálat reszekált NSCLC-ben szenvedő betegek adjuváns kezelésére

A pembrolizumab hatásosságát a multicentrikus, randomizált, hármasként, placebokontrollos KEYNOTE-091 vizsgálatban értékelték, olyan NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával, akiknél a teljes reszekció után nagy a kiújulás kockázata (az AJCC 7. kiadásában ismertetett stádiumok alapján: IB [T2a \geq 4 cm], II vagy IIIA), a daganat PD-L1 expressziós státuszától függetlenül; valamint akik korábban nem kaptak neoadjuváns sugárkezelést és/vagy neoadjuváns kemoterápiát, és a fennálló daganatos megbetegedésre korábban nem kaptak és nem terveztek náluk adjuváns sugárkezelést. A genomikus tumor aberrációk/onkogén mutációk tesztelése nem volt kötelező a vizsgálatba történő bevonáskor.

Az alábbi beválasztási kritériumok definiálták azokat a betegeket, akiknél a terápiás indikáción belül nagy a kiújulás kockázata és akik a betegpopulációban az AJCC 7. kiadás szerinti stádiumok alapján az IB [T2a \geq 4 cm], II vagy IIIA kategóriákba tartoznak: a tumor mérete \geq 4 cm; vagy bármely méretű, N1 vagy N2 státusszal járó tumor; vagy olyan daganatok, amelyek ráterjedtek a mellkasi képletekre (közvetlenül ráterjedtek a pleura parietalis lemezére, a mellkas falára, a rekeszizomra, a nervus phrenicusra, a pleura mediastinalis részére, a pericardium parietalis lemezére, a mediastinumra, a szívre, a nagyerekre, a légcsőre, a nervus laryngeus rekurrensre, a nyelőcsőre, a csigolyatestekre, a carina tracheae-re); vagy olyan daganatok, amelyek érintik a főhörgőt < 2 cm-re distalisan a carina tracheatól, de nem terjednek ki a carina tracheara; vagy olyan tumorok, amelyek az egész tüdőre kiterjedő atelectasiát vagy obstruktív pneumonitist okoznak; vagy olyan daganatok, amelyek a primer daganattal azonos lebenyben, vagy másik, azonos oldali lebenyben különálló nodulusokkal jártak. A vizsgálatban nem vettek részt azok az N2 státuszú betegek, akiknél a daganat ráterjedt a mediastinumra, a szívre, a nagyerekre, a légcsőre, a nervus laryngeus rekurrensre, a nyelőcsőre, a csigolyatestekre, a carina tracheara is, vagy akiknél különálló nodulus/nodulusok voltak egy másik, azonos oldali lebenyben.

A betegek a vizsgálóorvos javaslata alapján kaptak vagy nem kaptak adjuváns kemoterápiát. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak azok az autoimmun betegségben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük; akik immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedtek; vagy akik több mint 4 ciklus adjuváns kemoterápiát kaptak. A randomizáció során a stratifikációt a tumorstádium (IB vs. II vs. IIIA), az adjuváns kemoterápia (adjuváns kemoterápiát nem alkalmaztak vs. adjuváns kemoterápiát alkalmaztak), a PD-L1-státusz (TPS < 1% [negatív] vs. TPS 1–49% vs. TPS \geq 50%), valamint a földrajzi régió (Nyugat-Európa vs. Kelet-Európa vs. Ázsia vs. a világ többi része) alapján végezték el. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták 3 hetente, intravénásan 200 mg pembrolizumabot (n = 590) vagy placebót (n = 587) kapó csoportba.

A kezelést a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján, a betegség vizsgálat által megállapított kiújulásáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy hozzávetőleg 1 évig (18 dózis) folytatták. A betegeket az első pembrolizumab-dózist követő első évben 12 hetente, majd a 2–3. évben 6 havonta, ezt követően pedig legfeljebb az 5. év végéig évente képképző eljárással monitorozták. Az 5. évet követően a monitorozást a helyi kezelési előírások szerint folytatták.

Az 1177 randomizált beteg közül 1010 (86%) kapott adjuváns platina alapú kemoterápiát a teljes reszekciót követően. A KEYNOTE-091 vizsgálat ezen 1010 betegének kiindulási jellemzői közé tartozott: 64 év medián életkor (tartomány: 35–84 év), 49%-uk 65 éves vagy idősebb, 68%-uk férfi; és 77%-uk fehér bőrű, 18%-uk ázsiai; 86%-uk jelenleg vagy korábban dohányzott. Hatvanegy százalékuknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, míg 39%-uknál 1 volt. Tizenkét százalékuknál a betegség IB stádiumú (T2a \geq 4 cm), 57%-uknál II. stádiumú, és 31%-uknál IIIA stádiumú volt. Harminckilenc százalékuknál a daganat PD-L1 expressziója TPS < 1% [negatív], 33%-uknál TPS 1–49%, 28%-uknál pedig TPS \geq 50% volt. Hét százalékuknál állt fenn ismert EGFR mutáció, harmincyolc százalékuknál nem állt fenn EGFR mutáció, ötvenhat százalékuknál pedig az EGFR mutáció státusza ismeretlen volt. Ötvenkét százalékuk Nyugat-Európából, 20%-uk Kelet-Európából, 17%-uk Ázsiából, és 11%-uk a világ többi részéből származott.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a vizsgálat által megállapított betegségmentes túlélés (*disease-free survival, DFS*) volt a teljes populációban, valamint a betegek azon csoportjában, akiknél a daganat TPS \geq 50% pontszám mellett expresszált PD-L1-et, ahol a DFS a definíciója alapján a randomizáció dátumától az első kiújulás (helyi/regionális kiújulás, távoli metastasis), a második daganat megjelenése vagy az elhalálozás dátumáig számított idő volt, amelyik előbb bekövetkezett. A másodlagos hatásossági végpont mutatója a vizsgálat által megállapított DFS volt abban a csoportban, ahol a daganat TPS \geq 1% pontszám mellett expresszált PD-L1-et, valamint a teljes túlélés (*overall survival, OS*) volt a teljes populációban és azokban a csoportokban, ahol a daganat TPS \geq 50% és TPS \geq 1% pontszám mellett expresszált PD-L1-et.

A vizsgálat a pembrolizumab-karra randomizált betegeknél a placebo-karra randomizáltakkal összehasonlítva statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a DFS terén a teljes populációban

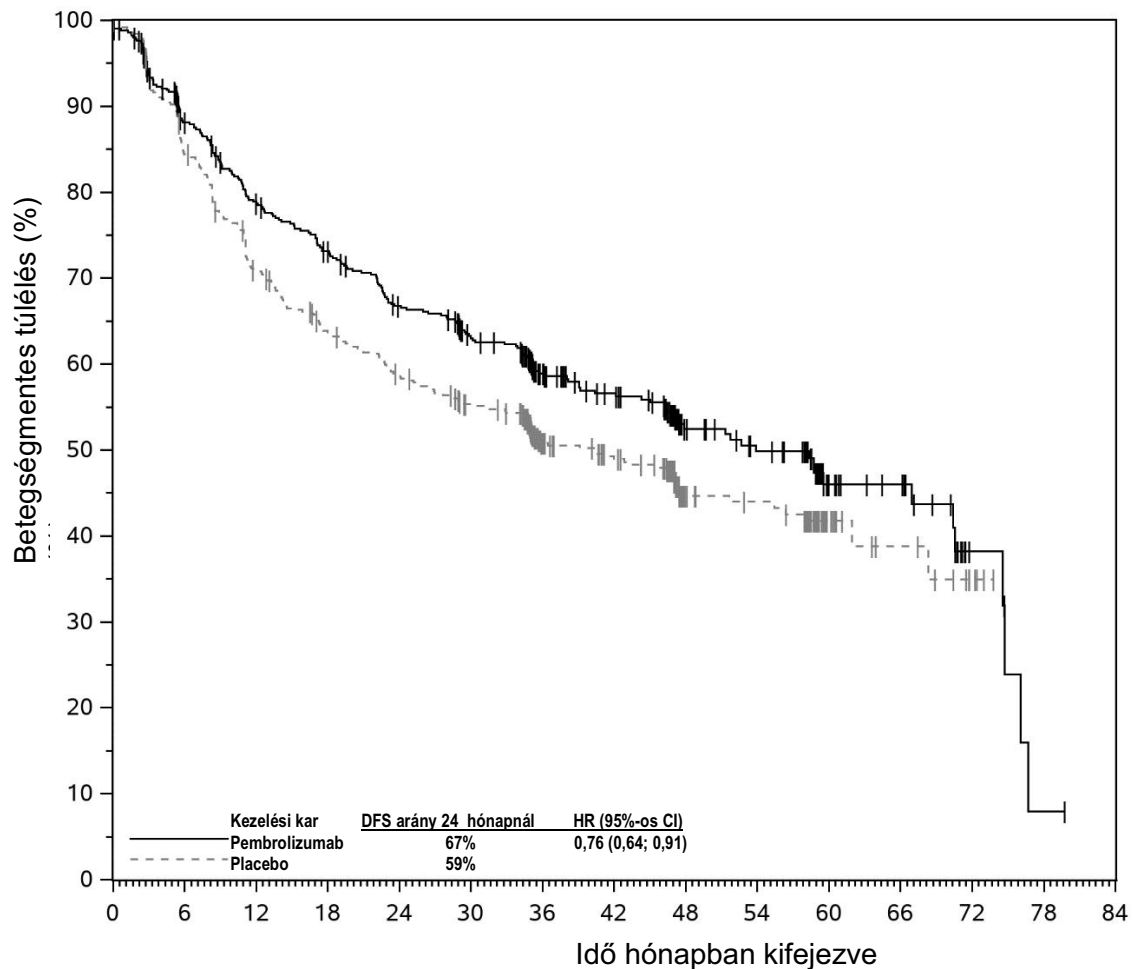
(HR = 0,76; [95%-os CI: 0,63; 0,91; p-érték = 0,0014]) az előre meghatározott interim analízis során, 32,4 hónapos medián követési idő (tartomány: 0,6 – 68 hónap) mellett. A 13. táblázat és a 10. ábra a hatásossági eredményeket foglalja össze az adjuváns kemoterápiát kapó betegeknél a DFS végső analízise alapján, 46,7 hónap medián követési idő mellett (tartomány: 0,6 – 84,2 hónap). Az analízis időpontjában az OS eredmények még nem tekinthetők véglegesnek, mivel az előre meghatározott OS események mindössze 58%-a volt ismert a teljes populációban. Az OS egy feltáró analízise alapján a placebóval összehasonlítva a pembrolizumab előnyösebbnek tűnt az adjuváns kemoterápiát kapó betegeknél (HR: 0,79 (95%-os CI: 0,62; 1,01).

13. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-091 vizsgálatban az adjuváns kemoterápiával kezelt betegeknél

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 506	Placebo n = 504
Betegségmentes túlélés (DFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	225 (44%)	262 (52%)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* A többtényezős Cox regressziós modell alapján

10. ábra: Kezelési karonkénti betegségmentes túlélés (DFS) Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-091 vizsgálatban (az adjuváns kemoterápiával kezelt betegeknél)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab	506	422	373	344	309	281	190	166	85	74	31	23	6	1	0
Placebo	504	422	351	309	284	258	169	151	67	61	19	11	4	0	0

KEYNOTE-024: A kezelésben korábban még nem részesült, NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-024 multicentrikus, nyílt elrendezésű, kontrollos, korábban még nem kezelt, metasztatizáló NSCLC kezelésére irányuló vizsgálatban értékelték. A betegeknek PD-L1-expressziójuk volt, $\geq 50\%$ -os PD-L1-et expresszáló tumorsejt arány (TPS) mellett, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták 3 hetente 200 mg pembrolizumab-dózist kapó csoportba (n = 154) vagy a vizsgáló által meghatározott, platina tartalmú kemoterápiát kapó csoportba (n = 151; ide értve a pemetrexed+karboplatin, pemetrexed+ciszplatin, gemcitabin+ciszplatin, gemcitabin+karboplatin vagy paklitaxel+karboplatin tartalmúakat is. A nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegek fenntartó pemetrexed-kezelést kaphattak). A betegeket elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig kezelték pembrolizumabbal. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az EGFR vagy ALK genomikus tumor aberrációval rendelkező betegeket; a kezelést megelőző 2 év alatt szisztémás terápiát igénylő, autoimmun betegségben szenvedőket; az immunsuppressziót igénylő betegségben szenvedőket; vagy azokat, akik a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradációt kaptak. A tumorstátusz 9 hetente értékelték. Azok a kemoterápiát kapó betegek, akiknél a betegség progressziója – a független bírálók által – igazolást nyert, átállhattak pembrolizumab-kezelésre.

A KEYNOTE-024 vizsgálat 305 betegének kiindulási jellemzői közé tartozott: 65 év medián életkor (54%-uk 65 éves vagy idősebb); 61%-uk férfi; 82%-uk fehér bőrű, 15%-uk ázsiai, valamint 35%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, és 65%-uknál 1. A betegség jellemzők a következők voltak: laphámrák (18%) és nem laphámsejtes NSCLC (82%); M1 (99%); és agyi metasztázis (9%).

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a PFS (*Progression Free Survival* – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) állapította meg a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) (a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján). A 14. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes beválasztás szerinti (ITT) populáció vonatkozásában. A PFS és az ORR eredményeket egy időközi elemzés során, 11 hónapos medián követési idő mellett jelentették. Az OS eredményeket a végső elemzés során, 25 hónapos medián követési idő mellett jelentették.

14. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-024 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 154	Kemoterápia n = 151
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	73 (47%)	116 (77%)
Relatív hazard (HR)* (95%-os CI)	0,50 (0,37, 0,68)	
p-érték†	< 0,001	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	10,3 (6,7, NA)	6,0 (4,2, 6,2)
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	73 (47%)	96 (64%)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,63 (0,47, 0,86)	
p-érték†	0,002	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	30,0 (18,3, NA)	14,2 (9,8, 19,0)
Legjobb objektív válaszarány (ORR)		
ORR % (95%-os CI)	45% (37, 53)	28% (21, 36)
Teljes válasz	4%	1%
Részleges válasz	41%	27%
A válasz időtartama‡		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	Nem érték el (1,9+, 14,5+)	6,3 (2,1+, 12,6+)
% ≥ 6 hónapja folyamatban van	88%§	59%¶

* Relatív hazard (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

† A stratifikált lograng-próba alapján

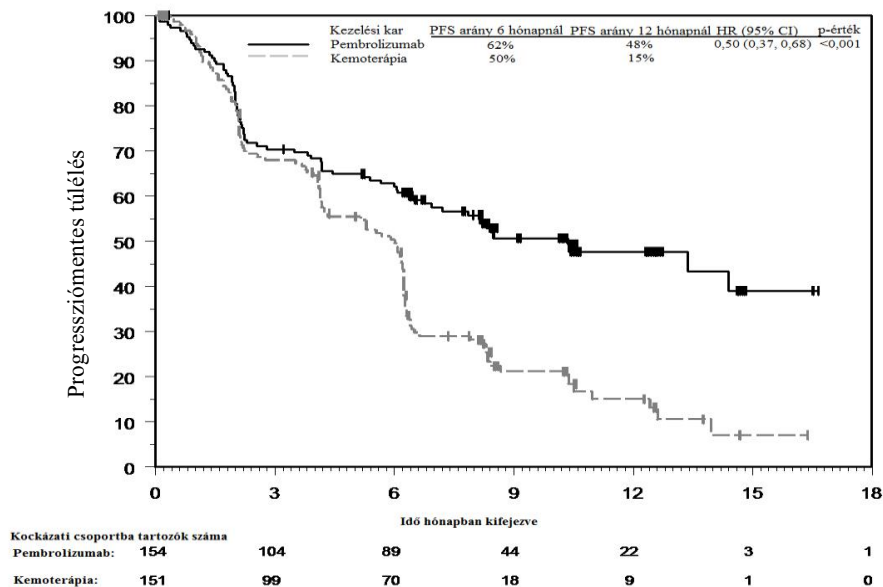
‡ A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

§ A Kaplan–Meier-becslések alapján; 43, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

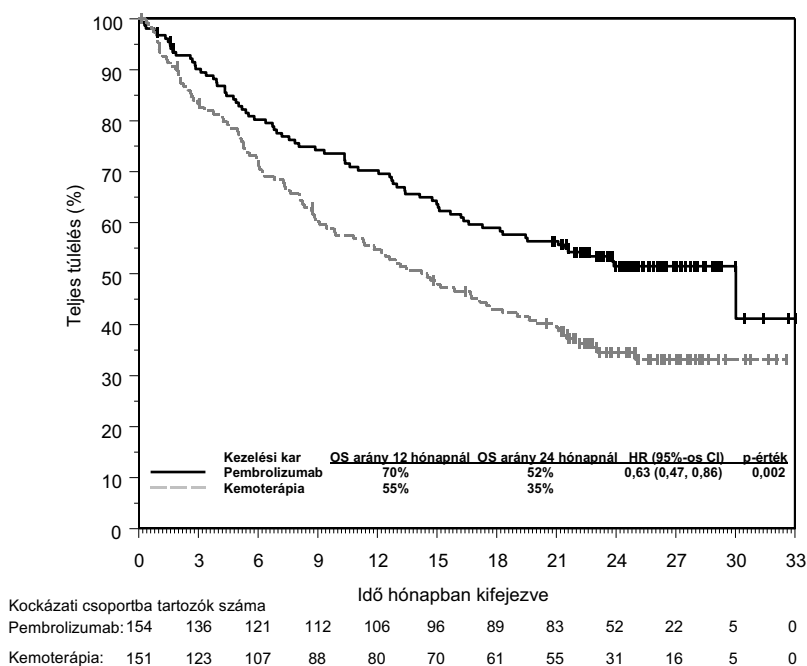
¶ A Kaplan–Meier-becslések alapján; 16, legalább 6 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

NA = nem áll rendelkezésre

11. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-024 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



12. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-024 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Egy alsó csoport elemzésben kis számú, soha nem dohányzó betegnél a pembrolizumab által biztosított csökkent túlélési előnyt figyeltek meg a kemoterápiával összehasonlítva. A betegek kis száma miatt azonban ezekből az adatokból végleges következtetéseket nem lehet levonni.

KEYNOTE-042: A kezelésben korábban még nem részesült, NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-042 multicentrikus, kontrollos, korábban még nem kezelt, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló NSCLC kezelésére irányuló

vizsgálatban is értékelték. A vizsgálat elrendezése hasonló volt a KEYNOTE-024 vizsgálatéhoz, azzal a különbséggel, hogy a betegeknek $\geq 1\%$ -os TPS PD-L1-expressziójuk volt, IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták 3 hetente 200 mg pembrolizumab-dózist kapó csoportba (n = 637) vagy a vizsgáló által meghatározott, platina tartalmú kemoterápiát kapó csoportba (n = 637; ide értve a pemetrexed+karboplatin vagy paklitaxel+karboplatin tartalmúakat is. A nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegek fenntartó pemetrexed-kezelést kaphattak). A tumorstátuszt az első 45 hét során 9 hetente, majd ezt követően 12 hetente értékelték.

A KEYNOTE-042 vizsgálat 1274 betegből 599-nek (47%) volt TPS $\geq 50\%$ -os mértékben PD-L1-et expresszáló daganata, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva. Az 599 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 63 év medián életkor (45%-uk 65 éves vagy idősebb); 69%-uk férfi; 63%-uk fehér bőrű, és 32%-uk ázsiai, 17%-uk hispán vagy latin-amerikai származású, valamint 31%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, és 69%-uknál 1 volt. A betegség jellemzők a következők voltak: laphámsejtes (37%) és nem laphámsejtes NSCLC (63%); IIIA stádium (0,8%); IIIB stádium (9%); IV. stádium (90%); és kezelt agyi metasztázis (6%).

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a teljes túlélés volt. A másodlagos hatásossági végpont mutatója a PFS (*Progression Free Survival* – progressziómentes túlélés) és az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) volt (a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján). A vizsgálat az OS terén a pembrolizumab-monoterápiára randomizált betegek mindegyikénél, akiknél TPS $\geq 1\%$ -os mértékben PD-L1-et expresszált a daganat, statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a kemoterápiával összehasonlítva (HR 0,82; 95%-os CI: 0,71, 0,93 a végső analízis során), valamint azoknál a pembrolizumab-monoterápiára randomizált betegeknél, akiknél a daganat TPS $\geq 50\%$ -os mértékben expresszált PD-L1-et, a kemoterápiával összehasonlítva. A 15. táblázat a legfontosabb hatásossági eredményeket foglalja össze a TPS $\geq 50\%$ populációban, a 15,4 hónapos (mediánérték) követési idő utáni, végső analízis alapján. A végső analízis alapján a TPS $\geq 50\%$ populációban megfigyelt OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét a 13. ábra mutatja.

15. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-042 vizsgálatban (PD-L1 TPS $\geq 50\%$)

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 299	Kemoterápia n = 300
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	180 (60%)	220 (73%)
Relatív házard* (95%-os CI)	0,70 (0,58, 0,86)	
p-érték [†]	0,0003	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	20,0 (15,9, 24,2)	12,2 (10,4, 14,6)
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	238 (80%)	250 (83%)
Relatív házard* (95%-os CI)	0,84 (0,70, 1,01)	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	6,5 (5,9, 8,5)	6,4 (6,2, 7,2)
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR % (95%-os CI)	39% (34, 45)	32% (27, 38)
Teljes válasz	1%	0,3%
Részleges válasz	38%	32%

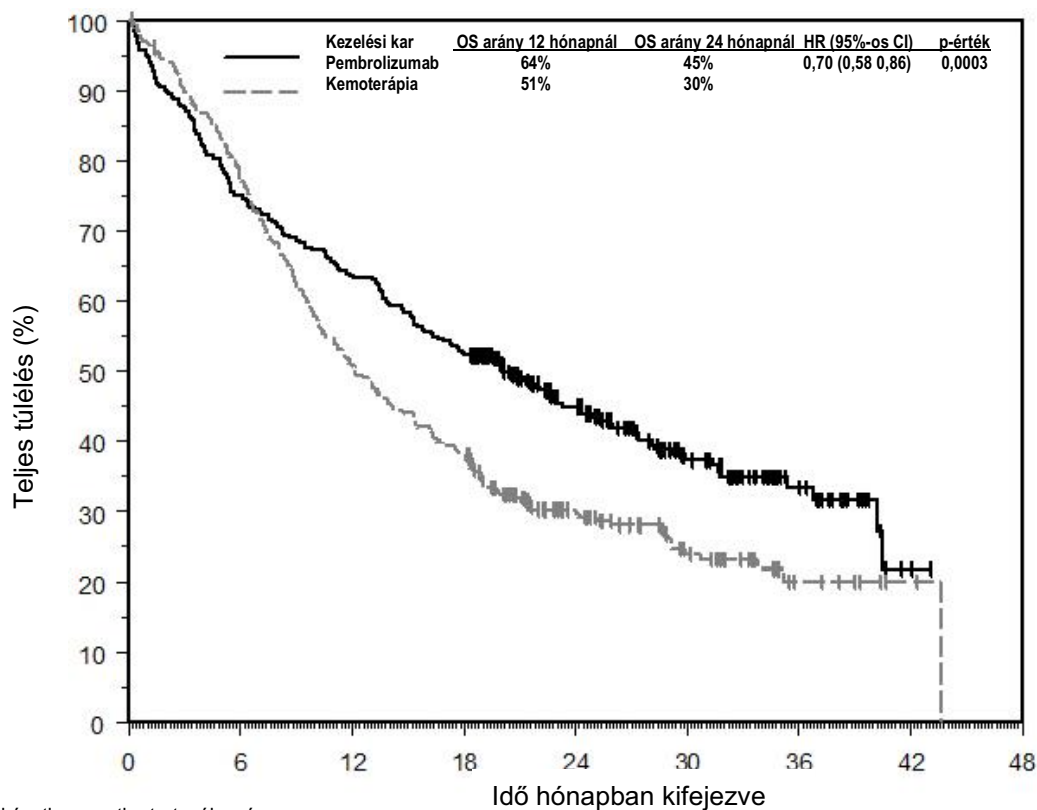
Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 299	Kemoterápia n = 300
A válasz időtartama[‡]		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	22,0 (2,1+, 36,5+)	10,8 (1,8+, 30,4+)
% ≥ 18 hónapja folyamatban van	57%	34%

* Relatív hazárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

† A stratifikált log-rank próba alapján

‡ A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

13. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-042 vizsgálatban (TPS ≥ 50% PD-L1 expressziót mutató betegek, beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma									
Pembrolizumab:	299	224	190	157	94	50	21	1	0
Kemoterápia:	300	231	151	113	59	31	8	2	0

Egy post-hoc feltáró alcsoport elemzés eredményei kimutattak egy tendenciát, ami alapján a kemoterápiával összehasonlítva, a pembrolizumab az első 4 hónapban és a kezelés teljes időtartama alatt kisebb túlélési előnyt biztosított a korábban sosem dohányzó betegeknél. Az alcsoport elemzés feltáró jellege miatt azonban ezekből az adatokból határozott következtetéseket nem lehet levonni.

KEYNOTE-189: A korábban kezelésben nem részesült, nem laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett kontrolllos, kombinációs kezelést alkalmazó vizsgálat

A pemetrexeddel és platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-189 multicentrikus, randomizált, aktív kontrolllos, kettős vak vizsgálatban tanulmányozták. A beválasztás fő kritériuma a metasztatizáló nem laphámsejtes NSCLC volt, valamint az, hogy betegek a metasztatizáló nem laphámsejtes NSCLC-re korábban nem kaptak

szisztémás kezelést, és nem volt EGFR vagy ALK genomikus tumor aberrációjuk. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak azok az autoimmun betegségben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük; akik immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedtek; vagy a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradációt kaptak. A betegeket (2:1) arányban randomizálták az alábbi kezelést kapó csoportok egyikébe:

- 3 hetente, 4 cikluson át intravénásan adott 200 mg pembrolizumab 500 mg/m² pemetrexeddel és a vizsgáló döntése alapján 75 mg/m² ciszplatinnal vagy 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatinral, majd ezt követően 3 hetente intravénásan adott 200 mg pembrolizumab és 500 mg/m² pemetrexed (n = 410)
- 3 hetente, 4 cikluson át intravénásan adott placebo 500 mg/m² pemetrexeddel és a vizsgáló döntése alapján 75 mg/m² ciszplatinnal vagy 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatinral, majd ezt követően 3 hetente intravénásan adott placebo és 500 mg/m² pemetrexed (n = 206).

A pembrolizumabbal történő kezelést a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján, a betegség vizsgáló által megállapított progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumab alkalmazása a BICR által a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió túl is vagy a pemetrexed abbahagyását követően is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A 24 hónapos kezelést befejező, vagy teljes választ mutató betegeknél a pembrolizumab-kezelés a betegség progressziójakor újrakezdhető volt, és legfeljebb további 1 évig volt folytatható. A tumorstátuszt a 6. héten és a 12. héten, majd ezt követően 9 hetente értékelték. Azoknak a placebót és kemoterápiát kapó betegeknek, akiknél a betegség progressziója – a független bírálók által – igazolást nyert, pembrolizumab-monoterápiát ajánlottak.

A KEYNOTE-189 vizsgálatba bevont 616 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 64 év medián életkor (49%-uk 65 éves vagy idősebb); 59%-uk férfi; 94%-uk fehér bőrű és 3%-uk ázsiai; 43%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, míg 56%-uknál 1 volt; 31%-uk volt PD-L1 negatív (TPS < 1%); és 18%-uk kórtörténetében szerepelt kezelt vagy kezeletlen agyi metasztázis a vizsgálatba történő belépéskor.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés) volt (az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján). A másodlagos hatásossági végpont az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) és a válasz időtartama volt, a BICR megállapítása szerint, a RECIST 1.1 alapján. A 16. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze, a 14. és a 15. ábra pedig a teljes túlélést (OS) és a progressziómentes túlélést (PFS) szemléltető Kaplan–Meier-görbéket mutatja a 18,8 hónapos medián követési időt figyelembe vevő végleges elemzés alapján.

16. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-189 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 410	Placebo + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 206
Teljes túlélés (OS)*		
Eseményt mutató betegek száma (%)	258 (63%)	163 (79%)
Relatív házard† (95%-os CI)	0,56 (0,46, 0,69)	
p-érték‡	< 0,00001	
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	22,0 (19,5, 24,5)	10,6 (8,7, 13,6)

Végpont	Pembrolizumab + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 410	Placebo + pemetrexed + platina-tartalmú kemoterápia n = 206
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	337 (82%)	197 (96%)
Relatív hazárd [†] (95%-os CI)	0,49 (0,41, 0,59)	
p-érték [‡]	< 0,00001	
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	9,0 (8,1, 10,4)	4,9 (4,7, 5,5)
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR [§] % (95%-os CI)	48% (43, 53)	20% (15, 26)
Teljes válasz	1,2%	0,5%
Részleges válasz	47%	19%
p-érték [¶]	< 0,0001	
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	12,5 (1,1+, 34,9+)	7,1 (2,4, 27,8+)
A válasz időtartama ≥ 12 hónap (%) [#]	53%	27%

* Összesen 113 beteget (57%), akik abbahagyták a vizsgálati kezelést a placebo plusz kemoterápia karon, soroltak át pembrolizumab monoterápiára vagy kaptak további terápiaként valamilyen immunellenőrzőpont-gátló készítményt.

[†] A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

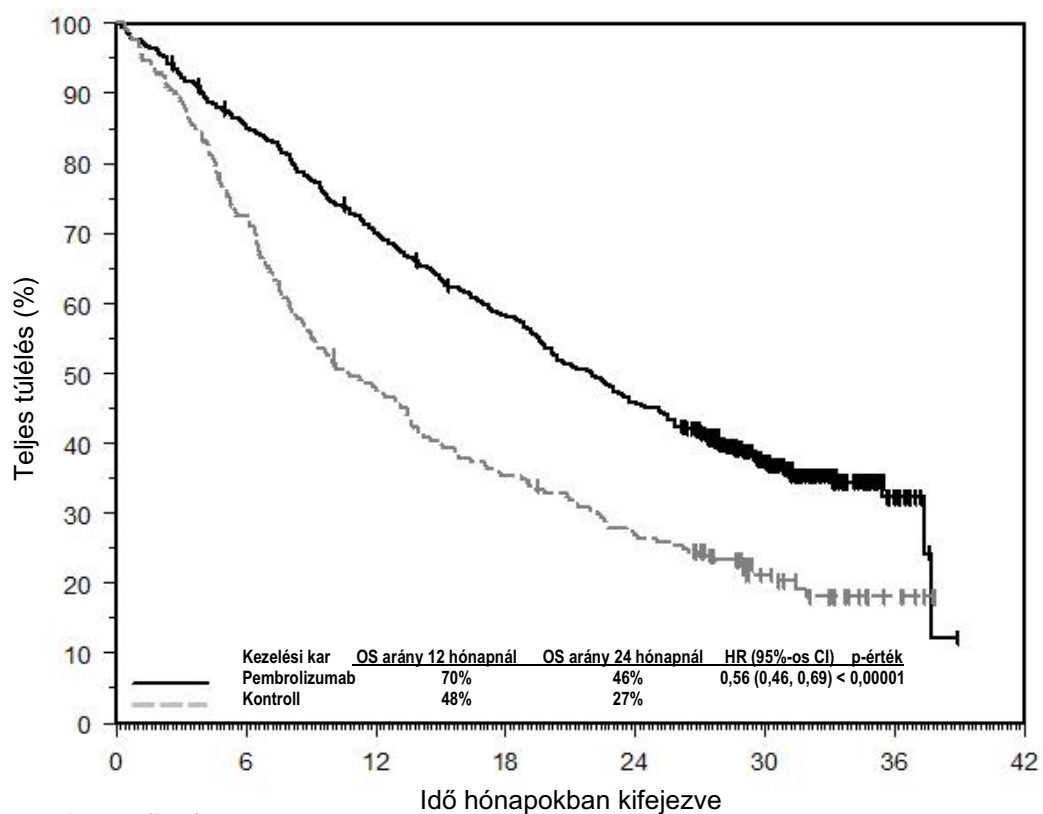
[‡] A stratifikált lograng-próba alapján

[§] A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

[¶] A Miittinen és Nurminen módszer alapján, a PD-L1 státusz, a platina-tartalmú kemoterápia és a dohányzási státusz alapján stratifikálva

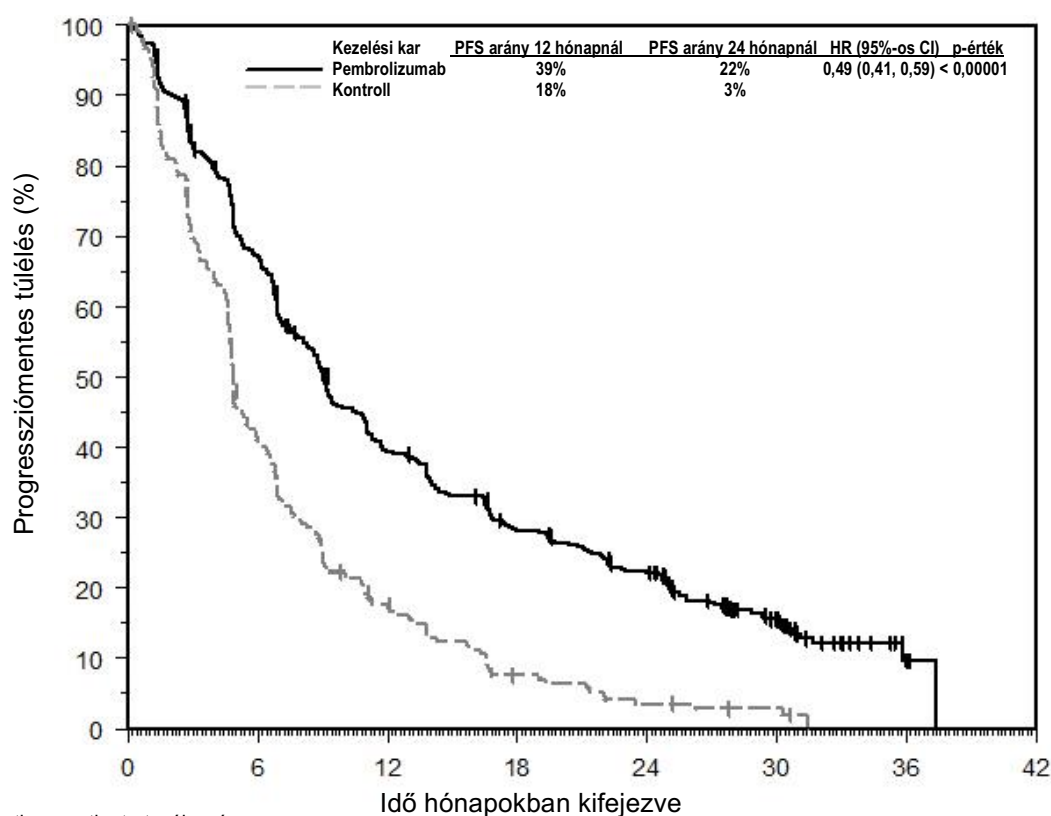
[#] A Kaplan–Meier-becslések alapján

14. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-189 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapokban kifejezve							
	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Kontroll:	206	149	98	72	55	25	5	0

15. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-189 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	0	6	12	18	24	30	36	42
Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Kontroll:	206	83	33	13	6	3	0	0

A KEYNOTE-189 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a PD-L1 TPS < 1% arányt mutató betegekkel [pembrolizumab kombináció: n = 127 (31%) vs. kemoterápia: n = 63 (31%)], a TPS 1-49% arányt mutató betegekkel [pembrolizumab kombináció: n = 128 (31%) vs. kemoterápia: n = 58 (28%)] vagy $\geq 50\%$ arányt mutató betegekkel [pembrolizumab kombináció: n = 132 (32%) vs. kemoterápia: n = 70 (34%)] (lásd 17. táblázat).

17. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1-expresszió alapján a KEYNOTE-189 vizsgálatban*

Végpont	Pembrolizumab kombinációs terápia	Kemoterápia	Pembrolizumab kombinációs terápia	Kemoterápia	Pembrolizumab kombinációs terápia	Kemoterápia
	TPS < 1%		TPS 1 - 49%		TPS $\geq 50\%$	
Teljes túlélés (OS) relatív hazárd† (95%-os CI)	0,51 (0,36, 0,71)		0,66 (0,46, 0,96)		0,59 (0,40, 0,86)	
Progressziómentes túlélés (PFS) relatív hazárd† (95%-os CI)	0,67 (0,49, 0,93)		0,53 (0,38, 0,74)		0,35 (0,25, 0,49)	
Objektív válaszarány (ORR) %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* A végső elemzés alapján

† Relatív hazárd (pembrolizumab kombinációs terápia a kemoterápiához képest) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső elemzés idejére összesen 57, NSCLC-ben szenvedő, ≥ 75 éves beteget vontak be a KEYNOTE-189 vizsgálatba (35-öt a pembrolizumab kombinációs karba és 22-t a kontrollcsoportba). A pembrolizumab kombináció és a kemoterápia összehasonlításakor ebben a vizsgálati alcsoportban a

következőket jelentették: teljes túlélés (OS) relatív házárd = 1,54 [95%-os CI 0,76, 3,14] és progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárd = 1,12 [95%-os CI 0,56, 2,22]. A platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab hatásosságára vonatkozó adatok mennyisége ebben a betegcsoportban korlátozott.

KEYNOTE-407: A korábban kezelésben nem részesült, laphámsejtes NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett kontrolllos, kombinációs kezelést alkalmazó vizsgálat

A karboplatinral és vagy paklitaxel vagy nab-paklitaxel-tartalmú kemoterápiával kombinációban adott pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-407 multicentrikus, randomizált, placebokontrolllos, kettős vak vizsgálatban tanulmányozták. A beválasztás fő kritériuma a metasztatizáló laphámsejtes NSCLC volt, a daganat PD-L1 expressziós státuszától függetlenül, valamint az, hogy betegek a metasztatizáló laphámsejtes NSCLC-re korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak azok az autoimmun betegségben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük; akik immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedtek; vagy a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradiációt kaptak. A randomizálás stratifikációja a daganat PD-L1 expressziója (TPS < 1% [negatív] vs. TPS ≥ 1%), a vizsgálóorvos választása (paklitaxel vagy nab-paklitaxel), valamint a földrajzi régiók (Kelet-Ázsia vs. nem Kelet-Ázsia) alapján történt. A betegeket (1:1 arányban) randomizálták az alábbi intravénás infúziós kezelést kapó csoportok egyikébe:

- 200 mg pembrolizumab és minden 21 napos ciklus 1. napján adott 6 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatin 4 cikluson át, és minden 21 napos ciklus 1. napján adott 200 mg/m² paklitaxel 4 cikluson át vagy minden 21 napos ciklus 1., 8. és 15. napján adott 100 mg/m² nab-paklitaxel 4 cikluson át, melyet 3 hetente 200 mg pembrolizumab adása követett. A pembrolizumab beadására az 1. napon, a kemoterápiát megelőzően került sor.
- Placebo és minden 21 napos ciklus 1. napján adott 6 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatin 4 cikluson át, és minden 21 napos ciklus 1. napján adott 200 mg/m² paklitaxel 4 cikluson át vagy minden 21 napos ciklus 1., 8. és 15. napján adott 100 mg/m² nab-paklitaxel 4 cikluson át, melyet 3 hetente placebo adása követett.

A pembrolizumabbal vagy placebóval történő kezelést az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) által meghatározott, RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján definiált progresszióig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumab alkalmazása a RECIST szerint meghatározott betegség progresszióig túl is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés.

A placebo-karon lévő betegeknek a betegség progressziójakor pembrolizumab-monoterápiát ajánlottak.

A tumorstátuszt a 18. hétig 6 hetente, a 45. hétig 9 hetente, majd ezt követően 12 hetente értékelték.

Összesen 559 beteget randomizáltak. A vizsgálati populáció kiindulási jellemzői közé tartozott: 65 év medián életkor (tartomány: 29 – 88 év); 55%-uk 65 éves vagy idősebb; 81%-uk férfi; 77%-uk fehér bőrű; 29%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, míg 71%-uknál 1 volt; és 8%-uknak volt kezelt agyi metasztatizisa a vizsgálatba történő belépéskor. Harmincöt százalékuknál a daganat PD-L1 expressziója TPS < 1% [negatív] volt; 19%-uk volt kelet-ázsiai, és 60%-uk kapott paklitaxelt.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés) volt (az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján). A másodlagos hatásossági végpont az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) és a válasz időtartama volt, a BICR megállapítása szerint, a RECIST 1.1 alapján. A 18. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze, a 16. és a 17. ábra pedig a teljes túlélést (OS) és a progressziómentes túlélést (PFS) szemléltető Kaplan–Meier-görbéket mutatja a 14,3 hónapos medián követési időt figyelembe vevő végleges elemzés alapján.

18. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-407 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab Karboplatin Paklitaxel/Nab-paklitaxel n = 278	Placebo Karboplatin Paklitaxel/Nab-paklitaxel n = 281
Teljes túlélés (OS)*		
Eseményt mutató betegek száma (%)	168 (60%)	197 (70%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	17,1 (14,4, 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,71 (0,58, 0,88)	
p-érték‡	0,0006	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	217 (78%)	252 (90%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,57 (0,47, 0,69)	
p-érték‡	< 0,0001	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR % (95%-os CI)	63% (57, 68)	38% (33, 44)
Teljes válasz	2,2%	3,2%
Részleges válasz	60%	35%
p-érték§	< 0,0001	
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
A válasz időtartama ≥ 12 hónap (%)¶	38%	25%

* Összesen 138 beteget (51%), akik abbahagyták a vizsgálati kezelést a placebo plusz kemoterápia karon, soroltak át pembrolizumab monoterápiára vagy kaptak további terápiaként valamilyen immunellenőrzőpont-gátló készítményt.

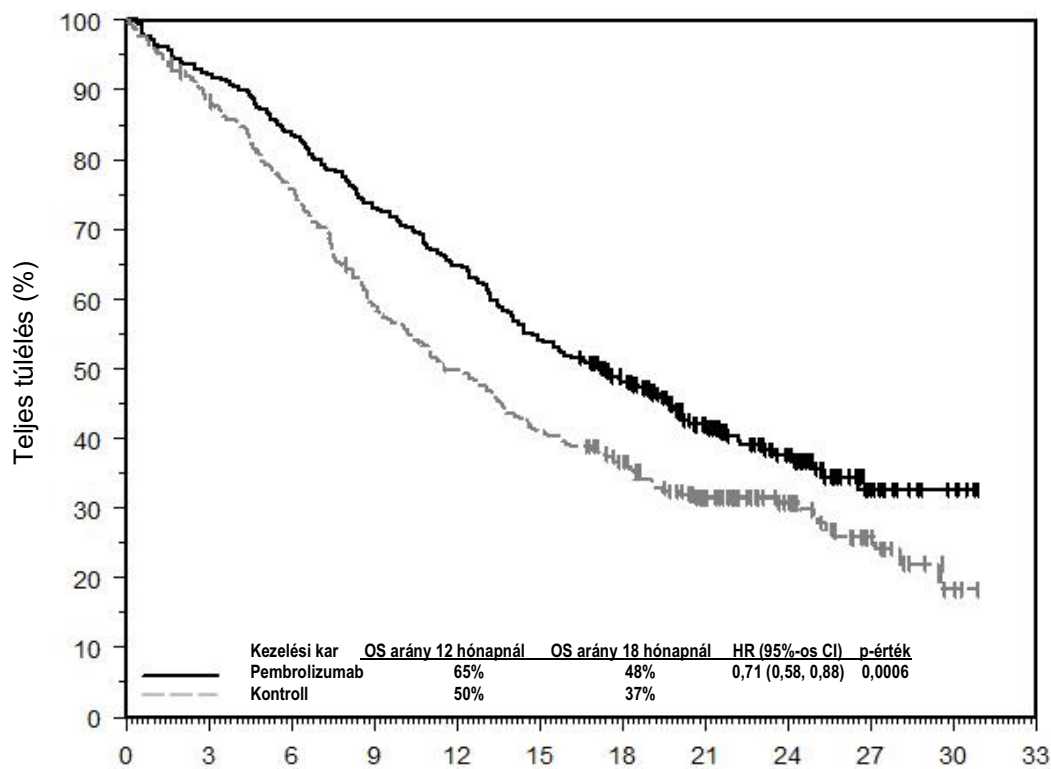
† A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

‡ A stratifikált lograng-próba alapján

§ A Miettinen és Nurminen módszer alapján

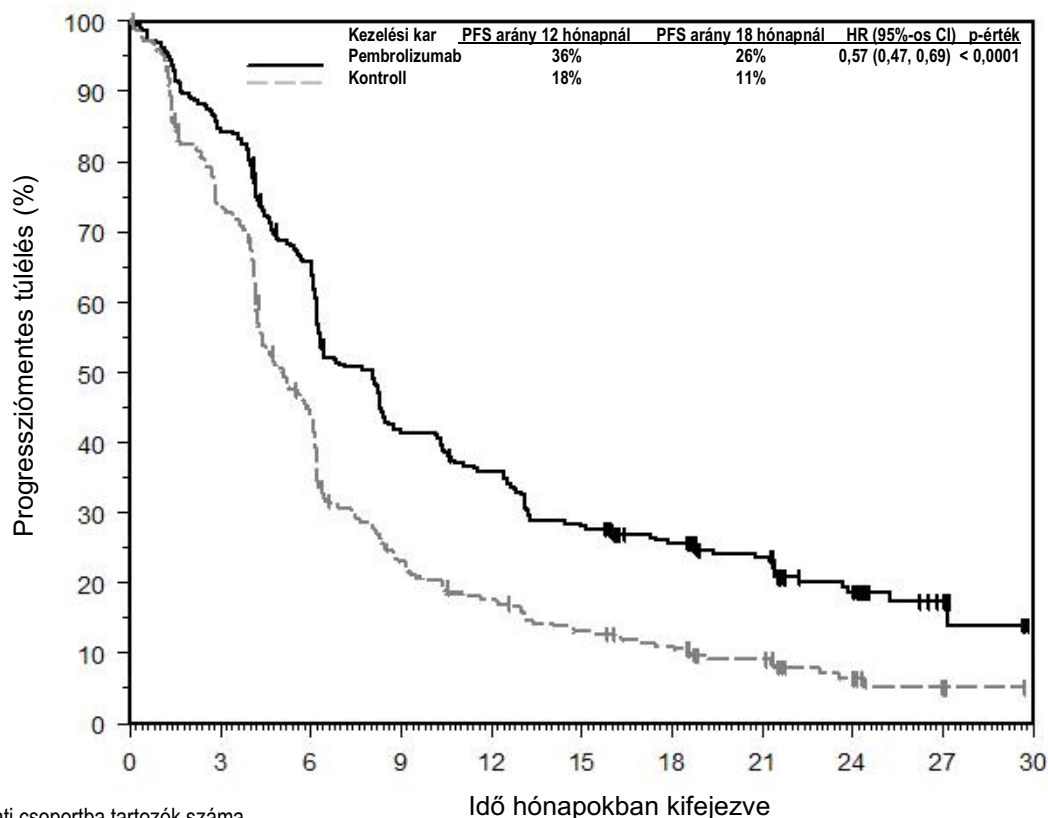
¶ A Kaplan–Meier-becslések alapján

16. ábra: Teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-407 vizsgálatban



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapokban kifejezve											
	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
Kontroll:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

17. ábra: Progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-407 vizsgálatban



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapokban kifejezve										
Pembrolizumab:	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0
Kontroll:	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0

A KEYNOTE-407 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a PD-L1 TPS < 1% arányt mutató betegekkel [pembrolizumab plusz kemoterápia kar: n = 95 (34%) vs. placebo plusz kemoterápia kar: n = 99 (35%)], a TPS 1 – 49% arányt mutató betegekkel [pembrolizumab plusz kemoterápia kar: n = 103 (37%) vs. placebo plusz kemoterápia kar: n = 104 (37%)] vagy a TPS ≥ 50% arányt mutató betegekkel [pembrolizumab plusz kemoterápia kar: n = 73 (26%) vs. placebo plusz kemoterápia kar: n = 73 (26%)] (lásd 19. táblázat).

19. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1-expresszió alapján a KEYNOTE-407 vizsgálatban*

Végpont	Pembrolizumab kombinációs terápia	Kemoterápia	Pembrolizumab kombinációs terápia	Kemoterápia	Pembrolizumab kombinációs terápia	Kemoterápia
	TPS < 1%		TPS 1 - 49%		TPS ≥ 50%	
Teljes túlélés (OS) relatív házárd† (95%-os CI)	0,79 (0,56, 1,11)		0,59 (0,42, 0,84)		0,79 (0,52, 1,21)	
Progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárd† (95%-os CI)	0,67 (0,49, 0,91)		0,52 (0,38, 0,71)		0,43 (0,29, 0,63)	
Objektív válaszarány (ORR) %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* A végső elemzés alapján

† Relatív házárd (pembrolizumab kombinációs terápia a kemoterápiához képest) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A végső elemzés idejére összesen 65, NSCLC-ben szenvedő, ≥ 75 éves beteget vontak be a KEYNOTE-407 vizsgálatba (34-et a pembrolizumab kombinációs karba és 31-et a kontrollcsoportba). A pembrolizumab kombináció és a kemoterápia összehasonlításakor ebben a vizsgálati alcsoportban a következőket jelentették: teljes túlélés (OS) relatív házárd = 0,81 [95%-os CI 0,43, 1,55], progressziómentes túlélés (PFS) relatív házárd = 0,61 [95%-os CI 0,34, 1,09], valamint 62%-os és 45%-os objektív válaszarány (ORR). A platina-tartalmú kemoterápiával kombinációban alkalmazott pembrolizumab hatásosságára vonatkozó adatok mennyisége ebben a betegcsoportban korlátozott.

KEYNOTE-010: A korábban kemoterápiás kezelésben részesült, NSCLC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-010 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, nyílt, olyan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő betegek kezelésével végzett kontrollos vizsgálat volt, akik korábban platina tartalmú kemoterápiás kezelést kaptak. A betegeknek PD-L1-expressziója volt $\geq 1\%$ TPS mellett, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva. Az EGFR aktiváló mutációval vagy ALK transzlokációval rendelkező betegeknek a pembrolizumab-kezelés előtt a betegségük is progrediált az erre a mutációkra kapott, jóváhagyott terápia mellett. A betegeket (1:1:1 arányban) a progresszió észleléséig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig 3 hetente adott 2 (n = 344) vagy 10 mg/ttkg (n = 346) pembrolizumabra, illetve 3 hetente adott 75 mg/m² (n = 343) docetaxelre randomizálták. A vizsgálatból kizárták az immunszuppressziót igénylő, autoimmun betegségben szenvedő betegeket, illetve azokat, akik a megelőző 26 hétben több mint 30 Gy mellkasi irradációt kaptak. A tumorstátust 9 hetente értékelték.

A populáció kiindulási jellemzői közé tartozott: 63 év medián életkor (42%-uk 65 éves vagy idősebb); 61%-uk férfi; 72%-uk fehér bőrű és 21%-uk ázsiai, valamint 34%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0 és 66%-uknál 1. A betegség jellemzők a következők voltak: laphámsejtes (21%) és nem laphámsejtes (70%); IIIA stádium (2%); IIIB stádium (7%); IV. stádium (91%); stabil agyi metasztázis (15%) és a mutációk incidenciája az EGFR esetén (8%), illetve az ALK esetén (1%). A korábbi terápia tartalmazott platina alapú doublet kezelést (100%); a betegek egy (69%) illetve kettő vagy több (29%) kezelési sémában részesültek.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatói az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés), melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) állapított meg a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) és a válasz időtartama voltak. A 20. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes populáció vonatkozásában (TPS $\geq 1\%$) és a TPS $\geq 50\%$ betegek alcsoportja vonatkozásában; a teljes túlélést (OS) (TPS $\geq 1\%$) pedig Kaplan–Meier-görbe szemlélteti a 18. ábrán, a 42,6 hónap medián követés utáni végső analízis alapján.

20. táblázat: A 3 hetente adagolt 2 vagy 10 mg/ttkg pembrolizumabra adott válasz a korábban NSCLC-vel kezelt betegeknél a KEYNOTE-010 vizsgálatban

Végpont	2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente	10 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente	75 mg/m ² docetaxel 3 hetente
TPS $\geq 1\%$			
Betegek száma	344	346	343
Teljes túlélés (OS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
p-érték [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)

Végpont	2 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente	10 mg/ttkg pembrolizumab 3 hetente	75 mg/m ² docetaxel 3 hetente
Progressziómentes túlélés (PFS)[‡]			
Eseményt mutató betegek száma (%)	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
p-érték [†]	0,065	< 0,001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Objektív válaszarány (ORR)[‡]			
ORR % (95%-os CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Teljes válasz	2%	3%	0%
Részleges válasz	18%	18%	9%
A válasz időtartama^{‡,§}			
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	Nem érték el (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
% folyamatban van [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Betegek száma	139	151	152
Teljes túlélés (OS)			
Eseményt mutató betegek száma (%)	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
p-érték [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
Progressziómentes túlélés (PFS)[‡]			
Eseményt mutató betegek száma (%)	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
p-érték [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Objektív válaszarány (ORR)[‡]			
ORR % (95%-os CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Teljes válasz	4%	4%	0%
Részleges válasz	27%	28%	9%
A válasz időtartama^{‡,§}			
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	Nem érték el (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6+; 16,8)
% folyamatban van [¶]	55%	47%	8%

* Relatív hazard (a pembrolizumab a docetaxellel összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

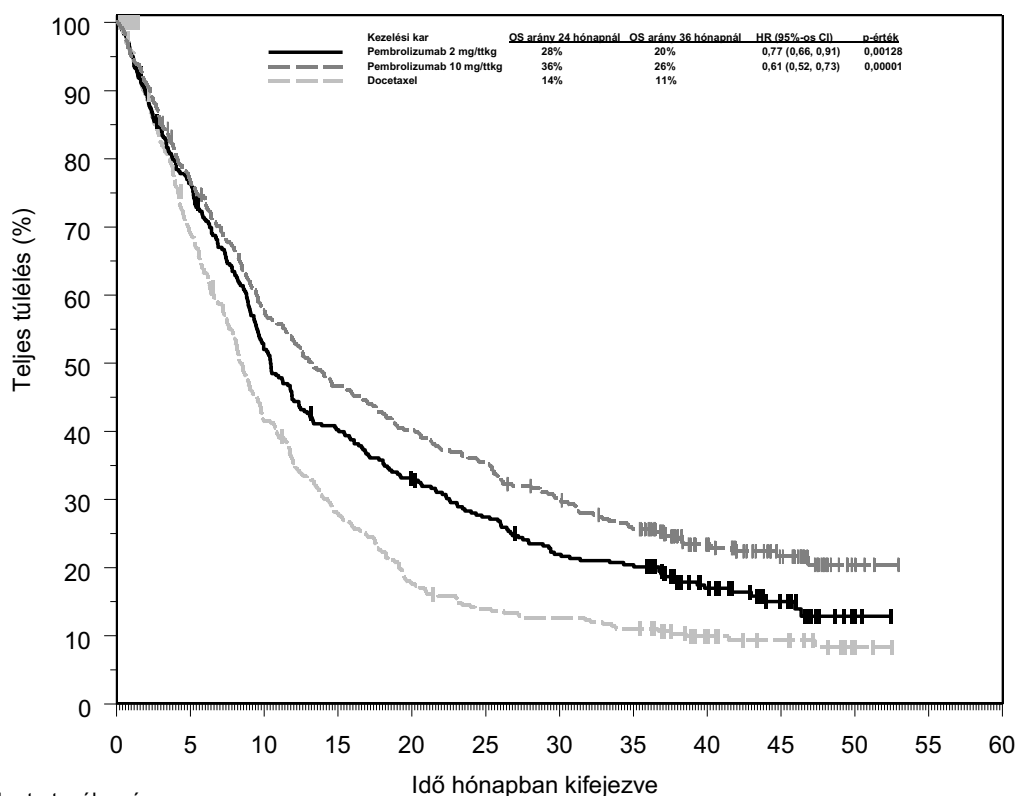
† A stratifikált lograng-próba alapján

‡ Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, *blinded independent central review*) megállapítva a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján

§ A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

¶ A folyamatban lévő válaszok olyan válaszadóktól származnak, akik az analízis idején életben voltak, állapotuk progressziót nem mutatott, nem kaptak új rákellenes terápiákat, és a követés szempontjából nem számítottak kieső betegeknek

18. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-010 vizsgálatban (PD-L1-expressziójú betegek $\geq 1\%$ TPS aránnyal, beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve												
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Pembrolizumab 2 mg/ttkg:	344	261	177	136	111	91	72	67	36	17	2	0	0
Pembrolizumab 10 mg/ttkg:	346	262	197	159	137	120	99	84	50	28	3	0	0
Docetaxel:	343	226	135	90	57	44	40	35	20	13	2	0	0

A hatásossági eredmények hasonlóak voltak a 2 mg/ttkg és a 10 mg/ttkg pembrolizumab-karon. A teljes túlélés tekintetében a hatásossági eredmények konzisztensek voltak, függetlenül a tumor minta korától (új mintavétel vagy archív minta) a csoportok közötti összehasonlítás alapján.

Alcsoport elemzések során a docetaxellel összehasonlítva a pembrolizumab csökkent túléléssel járó előnyét figyelték meg a legalább platina tartalmú kemoterápiában és tirozin-kináz inhibitor kezelésben részesülő, korábban sosem dohányzó, vagy EGFR-aktiváló mutációkat hordozó betegeknél. A betegek kis száma miatt azonban ezekből az adatokból határozott következtetéseket nem lehet levonni.

A pembrolizumab hatásosságát és biztonságosságát PD-L1-et nem expresszáló tumorokban szenvedő betegeknél nem állapították meg.

Klasszikus Hodgkin-lymphoma

KEYNOTE-204: Kiújuló vagy kezelésre nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphomában (cHL) szenvedő betegekkel végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-204 elnevezésű, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálatban, 304, kiújuló vagy kezelésre nem reagáló cHL-ban szenvedő beteg bevonásával vizsgálták. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak az aktív, nem fertőzéses eredetű pneumonitisben szenvedő, az elmúlt 5 évben (vagy GVHD tünetek mellett > 5 éve) allogén HSCT-n átesett, aktív autoimmun betegségben, immunszuppressziót igénylő megbetegedésben, vagy szisztémás terápiát igénylő, aktív fertőzésben szenvedő betegek. A randomizációs besorolás a korábbi ASCT státusz (igen vs. nem), és a betegség első vonalbeli kezelést követő státusza (kezelésre elsődlegesen nem reagáló vs. a kezelés befejezését követően kevesebb mint 12 hónapon belül kiújuló vs. a kezelés befejezését követően 12 hónappal vagy ennél később kiújuló) alapján történt. A betegeket (1:1 arányban) az alábbi kezelési karok egyikébe randomizálták:

- 3 hetente 200 mg, intravénásan adott pembrolizumab;
- 3 hetente 1,8 mg/ ttkg, intravénásan adott brentuximab-vedotin (BV).

A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kaptak intravénásan, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, vagy a betegség dokumentált progressziójáig, vagy legfeljebb 35 cikluson át. Jelenleg korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a válasz időtartamára vonatkozóan a pembrolizumab 35. ciklus utáni abbahagyását követően. A választ 12 hetente értékelték, a vizsgálat indulását követő első tervezett értékelésre a 12. héten került sor.

A 304 beteg bevonásával végzett KEYNOTE-204 vizsgálat egyik alcsoportjába 112, a vizsgálatba történő bevonást megelőzően sikertelen transzplantáción átesett beteg, és 137 olyan beteg tartozott, akik korábban legalább 2 sikertelen kezelésen estek át, és a vizsgálat kezdetekor ASCT-re nem voltak alkalmasak. E 249 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: medián életkor 34 év (11%-uk 65 éves vagy idősebb), 56%-uk férfi, 80%-uk fehér bőrű, és 7%-uk ázsiai, valamint 58%-uk ECOG-teljesítménypontszáma volt 0, és 41%-uké 1-es. Hozzávetőleg 30%-uk nem reagált az első vonalbeli kemoterápiára, és kb. 45%-uk kapott korábban ASCT-t. A cHL szövettani altípusai közül legnagyobb arányban (kb. 81%) a nodularis sclerosis fordult elő, a betegek hozzávetőleg 21%-ánál volt jelen nagyméretű daganat, hozzávetőleg 28%-ánál álltak fenn B-tünetek, és hozzávetőleg 4%-ánál volt csontvelő-érintettség.

Az elsődleges hatásossági mutató a progressziómentes túlélés (PFS), a másodlagos hatásossági mutató pedig az objektív válaszarány (ORR) volt, mindkettőt az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) állapította meg, az International Working Group (IWG) 2007-es átdolgozott kritériumai alapján. Az elsődleges kiegészítő hatásossági mutató, a teljes túlélés (OS), az elemzés idején nem került hivatalos értékelésre. A beválasztás szerinti populációban a medián követési idő a 151, pembrolizumabbal kezelt betegnél 24,9 hónap volt (tartomány: 1,8–42,0 hónap). A PFS-re vonatkozó elsődleges elemzésben a megfigyelt relatív hazard 0,65 (95%-os CI: 0,48; 0,88), az egyoldalas p-érték pedig 0,0027 volt. A standard kezelés mellett megfigyelt 54%-os ORR-hez képest az ORR a pembrolizumabnál 66% volt, a p-érték pedig 0,0225 volt. A hatásossági eredményeket ebben az alcsoportban a 21. táblázat foglalja össze. Az ebben az alcsoportban megfigyelt hatásossági eredmények konzisztensek voltak a beválasztás szerinti populációban megfigyelttel. A PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét a 19. ábra mutatja.

21. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-204 vizsgálat cHL-ban szenvedő azon betegeinél, akik a vizsgálatba történő bevonást megelőzően sikertelen transzplantációban részesültek, vagy legalább 2 kezelést kaptak sikertelenül, és nem voltak alkalmasak ASCT-re

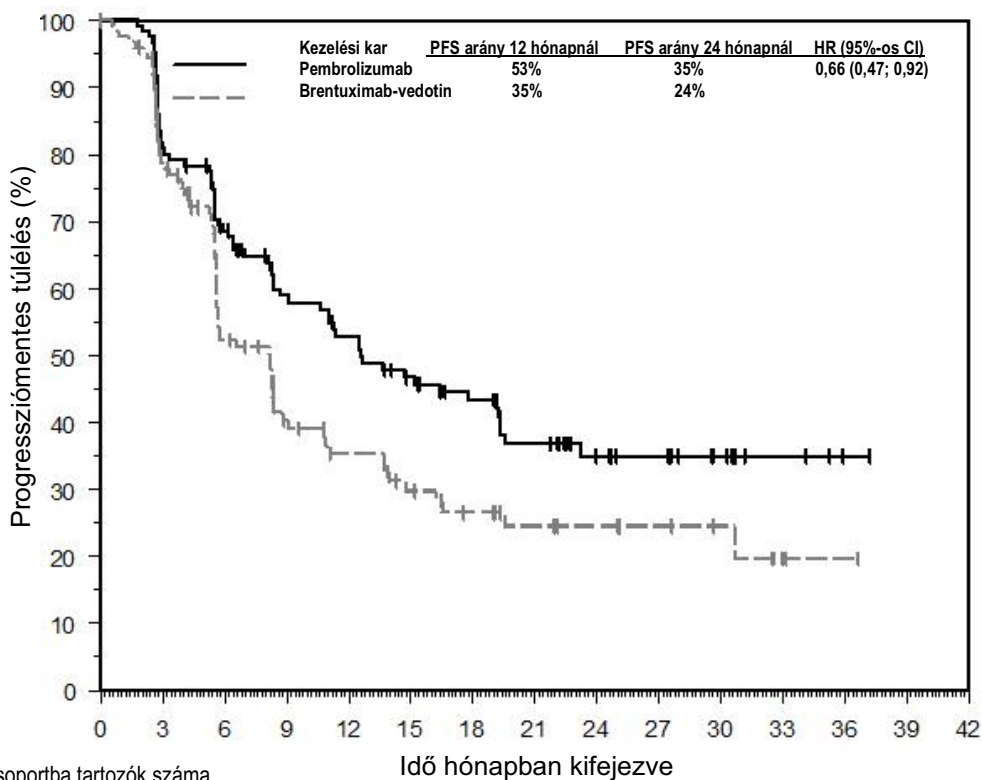
Végpont	Pembrolizumab 3 hetente 200 mg n = 124	Brentuximab- vedotin 3 hetente 1,8 mg/ttkg n = 125
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	68 (55%)	75 (60%)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,66 (0,47, 0,92)	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR [‡] % (95%-os CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Teljes válasz	27%	22%
Részleges válasz	39%	33%
Stabil betegség	12%	23%
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Betegek száma (% [¶]) ≥ 6 hónap időtartammal	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Betegek száma (% [¶]) ≥ 12 hónap időtartammal	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

‡ Az olyan betegekre vonatkozóan, akiknél az összesített terápiás válasz komplett vagy részleges válasz volt

¶ A Kaplan–Meier becslések alapján

19. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélésre vonatkozó Kaplan–Meier-görbe a KEYNOTE-204 vizsgálat cHL-ban szenvedő betegeinél, a vizsgálatba történő bevonást megelőzően sikertelen transzplantáción átesett, vagy olyan betegeknél, akik legalább 2 kezelést kaptak sikertelenül, és nem voltak alkalmasak ASCT-re



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve														
Pembrolizumab:	124	94	76	59	52	43	36	28	17	14	9	4	1	0	0
Brentuximab-vedotin:	125	85	52	34	26	20	15	12	9	7	5	2	1	0	0

KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013: Kijúduló vagy nem reagáló cHL-ban szenvedő betegekkel végzett nyílt elrendezésű vizsgálatok

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-087 és a KEYNOTE-013 megnevezésű, két multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban, 241, cHL-ban szenvedő beteg bevonásával vizsgálták. E vizsgálatokba olyan betegeket vontak be, akiknél az ASCT- és a BV-kezelés sikertelen volt; akik azért nem voltak alkalmasak az ASCT-ra, mert a salvage kemoterápia mellett nem tudtak náluk teljes vagy részleges remissziót elérni és a BV-kezelésük is sikertelen volt; vagy akiknél az ASCT sikertelen volt és nem kaptak BV-kezelést. Öt vizsgálati alany a salvage kemoterápia sikertelenségén kívüli okok miatt nem volt alkalmas az ASCT-ra. Mindkét vizsgálatba a PD-L1-expressziótól függetlenül vontak be betegeket. Egyik vizsgálatba sem voltak bevonhatóak az aktív, nem fertőző pneumonitisben szenvedő, az elmúlt 5 évben (vagy GVHD mellett > 5 éve) allogén transzplantáción átesett, az aktív autoimmun betegségben, vagy az immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedő betegek. A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot (n = 210; KEYNOTE-087) vagy 2 hetente 10 mg/ttkg pembrolizumabot kaptak (n = 31; KEYNOTE-013) elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség dokumentált progressziójáig.

A KEYNOTE-087 vizsgálat betegeinek kiindulási jellemzői közé tartozott: medián életkor 35 év (9%-uk 65 éves vagy idősebb), 54%-uk férfi, 88%-uk fehér bőrű, valamint 49%-uk ECOG-teljesítménypontszáma volt 0, és 51%-uké 1-es. A cHL kezelésére korábban alkalmazott terápiás próbálkozások középértéke 4 volt (tartomány: 1–12). Nyolcvanegy százalékuk nem reagált legalább egy korábbi terápiára, ide értve 34%-ukat, akik nem reagáltak az első vonalbeli terápiára. A betegek 61%-a kapott ASCT-t, 38%-uk nem volt alkalmas a transzplantációra, 17%-uk nem kapott korábban brentuximab-vedotint, és a betegek 37%-a kapott korábban sugárterápiát. A betegség altípusainak 81%-a nodularis sclerosis, 11%-a kevert sejtes, 4%-a lymphocyta-gazdag és 2%-a lymphocyta depletiós altípus volt.

A KEYNOTE-013 vizsgálat betegeinek kiindulási jellemzői közé tartozott: medián életkor 32 év (7%-uk 65 éves vagy idősebb), 58%-uk férfi, 94%-uk fehér bőrű, valamint 45%-uk ECOG-teljesítménypontszáma volt 0, és 55%-uké 1-es. A cHL kezelésére korábban kipróbált terápiák száma 5 volt (mediánérték, tartomány: 2–15). Nyolcvannégy százalékuk nem reagált legalább egy korábbi terápiára, ide értve 35%-ukat, akik nem reagáltak az első vonalbeli terápiára. A betegek 74%-a kapott ASCT-t, 26%-uk nem volt alkalmas a transzplantációra, és a betegek 45%-a kapott korábban sugárterápiát. A betegség altípusainak 97%-a nodularis sclerosis és 3%-a kevert sejtes altípus volt.

Az elsődleges hatásossági mutatókat (ORR és CRR) az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) állapította meg az IWG 2007-es kritériumai alapján. A másodlagos hatásossági mutatók a válasz időtartama, a PFS és az OS voltak. A válaszokat a KEYNOTE-087 vizsgálatban 12 hetente, míg a KEYNOTE-013 vizsgálatban 8 hetente értékelték, a vizsgálat indulását követő első értékelést pedig a 12. hétre tervezték. A fő hatásossági eredményeket a 22. táblázat foglalja össze.

22. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-087 és KEYNOTE-013 vizsgálatokban

Végpont	KEYNOTE-087 [*] Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 210	KEYNOTE-013 [†] Pembrolizumab 10 mg/ttkg 2 hetente n = 31
Objektív válaszarány (ORR)[‡]		
ORR % (95%-os CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Teljes remisszió	28%	19%
Részleges remisszió	44%	39%
A válasz időtartama[‡]		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	16,6 (0,0+; 62,1+) [§]	Nem érték el (0,0+; 45,6+) [¶]
% ≥ 12 hónap időtartammal	59% [#]	70% ^p
% ≥ 24 hónap időtartammal	45% ^B	---
% ≥ 60 hónap időtartammal	25% ^à	---
A válaszig eltelt idő		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	2,8 (2,1; 16,5) [§]	2,8 (2,4; 8,6) [¶]
OS		
Eseményt mutató betegek száma (%)	59 (28%)	6 (19%)
12 hónapos OS arány	96%	87%
24 hónapos OS arány	91%	87%
60 hónapos OS arány	71%	---

^{*} 62,9 hónap medián követési idő

[†] 52,8 hónap medián követési idő

[‡] Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR) megállapításai szerint az IWG 2007-es PET CT scan kritériumai alapján

[§] A független értékelés alapján választ mutató betegeknél (n = 150)

[¶] A független értékelés alapján választ mutató betegeknél (n = 18)

[#] A Kaplan–Meier-becslések alapján; 62, legalább 12 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

^p A Kaplan–Meier-becslések alapján; 7, legalább 12 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

^B A Kaplan–Meier-becslések alapján; 37, legalább 24 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

^à A Kaplan–Meier-becslések alapján; 4, legalább 60 hónapos terápiás válasszal rendelkező beteg bevonásával

Hatásosság időseknél

A KEYNOTE-087, KEYNOTE-013, és KEYNOTE-204 vizsgálatokban összesen 46, ≥ 65 éves, cHL-ban szenvedő beteget kezeltek pembrolizumabbal. Az e betegektől származó adatok mennyisége túlságosan korlátozott az erre a populációra vonatkozó hatásossági következtetések levonásához.

Urothelialis carcinoma

KEYNOTE-045: Korábban platina-tartalmú kemoterápiát kapó, urothelialis carcinómában szenvedő betegekkel végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-045 vizsgálatban értékelték, mely egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált (1:1), kontrollos vizsgálat volt, olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinómában szenvedő betegek kezelésére, akiknél a platina-tartalmú kemoterápia adásakor vagy azt követően a betegség progrediált. A betegeknek a lokálisan előrehaladott/metasztatikus betegségükre, vagy neoadjuváns/adjuváns kezelésként első vonalbeli platina-tartalmú kezelést kellett kapniuk, és a terápia befejezését követő 12 hónapon belül kiújulásnak/progressziónak kellett igazolódnia náluk. A betegeket (1:1) arányban úgy randomizálták, hogy vagy 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kapjanak (n = 270), vagy a vizsgáló döntése alapján 3 hetente az alábbi intravénásan adott kemoterápiás kezelések valamelyikét kapják (n = 272): paklitaxel 175 mg/m² (n = 84), docetaxel 75 mg/m² (n = 84) vagy vinflunin 320 mg/m² (n = 87). A betegeket elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig kezelték pembrolizumabbal. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket, és az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik a metasztatizáló urothelialis carcinoma kezelésére korábban több mint 2 vonalban kaptak szisztémás kemoterápiát. A 2-es ECOG-teljesítménypontszámú betegek hemoglobinszintjüknek ≥ 10 g/dl-nek kellett lennie, nem lehetett májmetasztázisuk, és az ezt megelőző kemoterápiás kezelésük utolsó dózisát ≥ 3 hónappal a vizsgálatba történő bevonás előtt meg kellett kapniuk. A tumorstátusz az első dózis után 9 hetente, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 12 hetente értékelték.

A KEYNOTE-045 vizsgálat 542 randomizált betegének kiindulási jellemzői közé tartozott: 66 év medián életkor (26-88 év között), 58%-uk 65 éves vagy idősebb; 74%-uk férfi; 72%-uk fehér bőrű és 23%-uk ázsiai, valamint 56%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, és 1%-uknál 2 volt, valamint 96%-uk volt M1 és 4%-uk M0 stádiumban. A betegek 87%-ának volt visceralis metastázisa, ide értve a 34%, májmetasztázisban szenvedő beteget. Nyolcvanhat százalékuknak volt elsődleges tumora az alsó traktusban és 14%-nak volt elsődleges tumora a felső traktusban. A betegek 15%-ánál a betegség a korábbi platina-tartalmú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát követően progrediált. Huszonegy százalék kapott korábban 2 szisztémás kezelést a metasztatikus stádiumban. A betegek 76%-a kapott korábban ciszplatint, 23% karboplatint, és 1%-ot kezelték egyéb platina-tartalmú terápiával.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*Progression Free Survival* – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) állapított meg a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatója az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) (a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján), valamint a válasz időtartama volt. A 23. táblázat a végső elemzésben alkalmazott legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a teljes, beválasztás szerinti populációban. A végső elemzés alapján az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét a 20. ábra mutatja. A vizsgálat az OS és ORR statisztikailag szignifikáns javulását mutatta ki a pembrolizumabra randomizált betegeknél, a kemoterápiához képest. A PFS vonatkozásában nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a pembrolizumab és a kemoterápia között.

23. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumabra adott válasz a korábban kemoterápiával kezelt, urothelialis carcinómában szenvedő betegeknél a KEYNOTE-045 vizsgálatban

Végpont	200 mg pembrolizumab 3 hetente n = 270	Kemoterápia n = 272
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	200 (74%)	219 (81%)
Relatív házár* (95%-os CI)	0,70 (0,57, 0,85)	
p-érték [†]	< 0,001	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95% -os CI)	10,1 (8,0, 12,3)	7,3 (6,1, 8,1)
Progressziómentes túlélés (PFS)[‡]		
Eseményt mutató betegek száma (%)	233 (86%)	237 (87%)
Relatív házár* (95%-os CI)	0,96 (0,79, 1,16)	
p-érték [†]	0,313	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	2,1 (2,0, 2,2)	3,3 (2,4, 3,6)
Objektív válaszarány (ORR)[‡]		
ORR % (95%-os CI)	21% (16, 27)	11% (8, 15)
p-érték [§]	< 0,001	
Teljes válasz	9%	3%
Részleges válasz	12%	8%
Stabil betegség	17%	34%
A válasz időtartama^{‡,¶}		
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	Nem érték el (1,6+, 30,0+)	4,4 (1,4+, 29,9+)
Betegek száma (% [#]) ≥ 6 hónap időtartammal	46 (84%)	8 (47%)
Betegek száma (% [#]) ≥ 12 hónap időtartammal	35 (68%)	5 (35%)

* Relatív házár (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] A stratifikált lograng-próba alapján

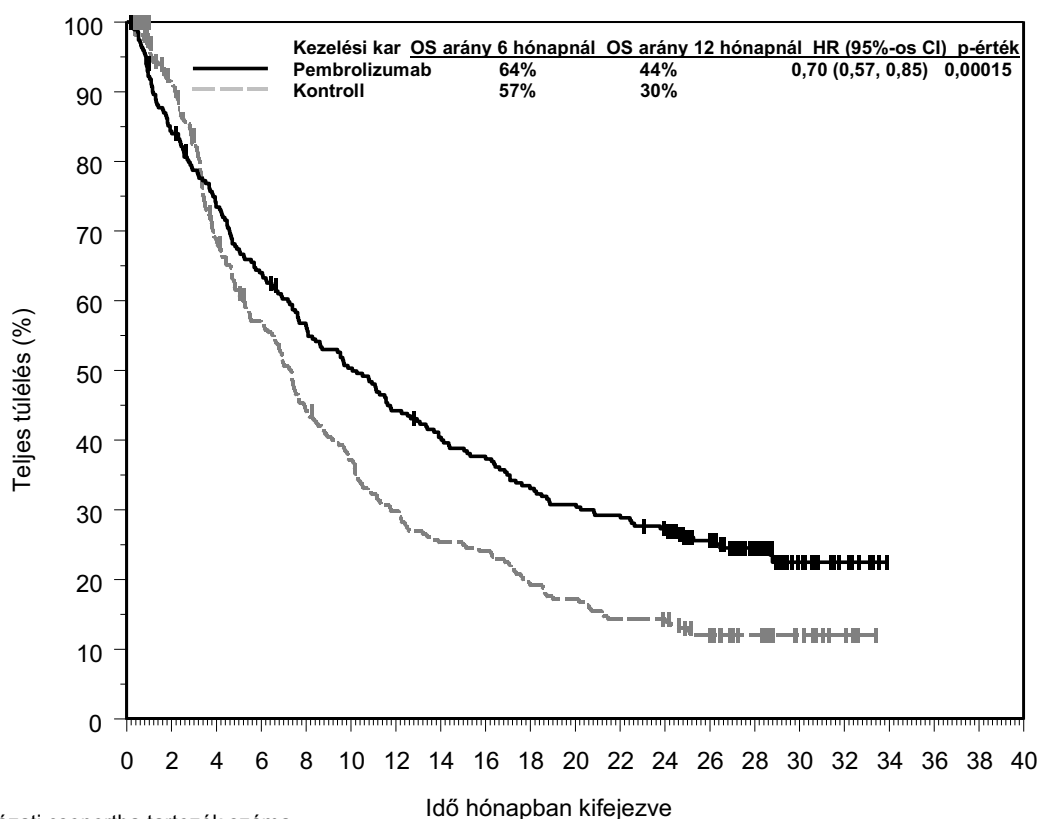
[‡] Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, *blinded independent central review*) megállapítva a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján

[§] A Miittinen és Nurminen módszer alapján

[¶] A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

[#] A Kaplan–Meier-becslések alapján

20. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-045 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve																				
Pembrolizumab:	270	226	195	170	148	132	116	105	98	86	80	76	67	52	33	14	7	0	0	0	0
Kontroll:	272	234	173	140	109	91	73	62	59	47	42	35	34	24	18	10	4	0	0	0	0

A KEYNOTE-045 vizsgálatban elvégeztek egy analízist a < 10 CPS PD-L 1-expressziós pontszámú betegekkel [pembrolizumab: n = 186 (69%) vs. kemoterápia: n = 176 (65%)] vagy ≥ 10 CPS pontszám esetén [pembrolizumab: n = 74 (27%) vs. kemoterápia: n = 90 (33%)] mind a pembrolizumab, mint a kemoterápia kezelési karon (lásd 24. táblázat).

24. táblázat: Teljes túlélés (OS) a PD-L1-expresszió alapján

PD-L1-expresszió	Pembrolizumab	Kemoterápia	Relatív hazárd† (95%-os CI)
	OS a PD-L1-expresszió alapján Eseményt mutató betegek száma (%) [*]		
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59, 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37, 0,81)

^{*} A végső elemzés alapján

[†] Relatív hazárd (a pembrolizumab a kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

A betegek által jelentett végkimenetelt az EORTC QLQ-C30 életminőség skála alapján értékelték. Az EORTC QLQ-C30 által mért globális egészségi állapot/QoL (quality of life, életminőség) azt mutatta, hogy a pembrolizumabbal kezelt betegeknél hosszabb idő telt el az állapotromlásig a vizsgáló döntése alapján adott kemoterápiával összehasonlítva (HR 0,70; 95%-os CI 0,55-0,90). A 15 hetes követési időszak alatt a pembrolizumabbal kezelt betegek globális egészségi állapota/QoL stabil volt, míg a vizsgáló döntése alapján adott kemoterápiával kezelt betegek globális egészségi állapota/QoL hanyatlást mutatott. Ezeket az eredményeket a nyílt elrendezésű vizsgálat kontextusában kell értelmezni, és ezért körültekintően kell kezelni.

KEYNOTE-052: Urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlan betegekkel végzett nyílt elrendezésű vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-052 multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiára alkalmatlan betegek kezelése során. A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kaptak elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a betegség progressziójáig. A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból hasznos volt számára a kezelés. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhettek kezelésben. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket, vagy az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket. A tumorstátuszt az első dózis után 9 hetente, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 12 hetente értékelték.

A ciszplatin-tartalmú kemoterápiára alkalmatlan, urothelialis carcinomában szenvedő 370 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 74 év medián életkor (82%-uk 65 éves vagy idősebb); 77%-uk férfi; és 89%-uk fehér bőrű és 7%-uk ázsiai. Nyolcvannyolc százalékuk volt M1 és 12%-uk M0 stádiumban. A betegek 85%-ának volt visceralis metasztázisa, ide értve a 21%, májmetasztázisban szenvedő beteget. A ciszplatin-terápiára való alkalmatlanság okai közé a következők tartoztak: a vizsgálatba történő bevonáskor < 60 ml/perc kreatinin-clearance szint (50%), ECOG-teljesítménypontszám 2 (32%), ECOG-teljesítménypontszám 2 és a vizsgálatba történő bevonáskor < 60 ml/perc kreatinin-clearance szint (9%), és egyéb (III. stádiumú szívelégtelenség, 2-es fokozatú vagy ezt meghaladó perifériás neuropathia és 2-es fokozatú vagy ezt meghaladó halláscsökkenés; 9%). A betegek 90%-a korábban nem kapott kezelést, és 10%-uk kapott korábban adjuváns vagy neoadjuváns platina-alapú kemoterápiát. Nyolcvanegy százalékuknak volt elsődleges tumora az alsó traktusban és 19%-nak volt elsődleges tumora a felső traktusban.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) állapított meg a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatója a válasz időtartama, a PFS (*Progression Free Survival* – progressziómentes túlélés), és az OS (*overall survival* – teljes túlélés) volt. A 25. táblázatban kerültek feltüntetésre a vizsgálati populáció kulcsfontosságú hatásossági mutatói, az összes betegre vonatkozó 11,4 hónapos (tartomány: 0,1 – 41,2 hónap) medián követési idő utáni végső analízis alapján.

25. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumabra adott válasz az urothelialis carcinomában szenvedő, ciszplatin-tartalmú kemoterápiás kezelésre alkalmatlan betegekkel végzett KEYNOTE-052 vizsgálatban

Végpont	n = 370
Objektív válaszarány (ORR)*	
ORR % (95%-os CI)	29% (24, 34)
Betegség kontroll-arány [†]	47%
Teljes válasz	9%
Részleges válasz	20%
Stabil betegség	18%
A válasz időtartama	
Mediánérték hónapokban (tartomány)	30,1 (1,4+, 35,9+)
% ≥ 6 hónap időtartammal	81% [‡]
A válaszig eltelt idő	
Mediánérték hónapokban (tartomány)	2,1 (1,3, 9,0)
PFS*	
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	2,2 (2,1, 3,4)
6 hónapos PFS arány	33%
12 hónapos PFS arány	22%

Végpont	n = 370
OS	
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	11,3 (9,7, 13,1)
6 hónapos OS arány	67%
12 hónapos OS arány	47%

* Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, *blinded independent central review*) megállapítva a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján

† A stabil betegséget vagy ennél jobb terápiás választ adó legjobb reakció alapján

‡ A Kaplan–Meier-becslések alapján; ide értve 84 beteget, 6 hónapos vagy hosszabb időtartamú válasszal

A KEYNOTE-052 vizsgálatban elvégeztek egy analízist olyan betegekkel, akiknél a daganat a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva < 10 CPS (n = 251; 68%) vagy ≥ 10 (n = 110; 30%) mellett expresszált PD-L1-et (lásd 26. táblázat).

26. táblázat: Objektív válaszarány (ORR) és teljes túlélés (OS) a PD-L1-expresszió alapján

Végpont	CPS < 10 n = 251	CPS ≥ 10 n = 110
Objektív válaszarány (ORR)*		
ORR % (95%-os CI)	20% (16, 26)	47% (38, 57)
OS		
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	10 (8, 12)	19 (12, 29)
12 hónapos OS arány	41%	61%

* BICR-RECIST 1.1

A KEYNOTE-361 egy III. fázisú, randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat, melyben a platina alapú kombinációs kemoterápiával (azaz vagy ciszplatin vagy karboplatin gemcitabinnal kombinálva) együtt vagy anélkül adott pembrolizumabot hasonlítják össze az első vonalbeli kezelésként adott kemoterápiával, előrehaladott vagy metasztatizáló urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél. A KEYNOTE-361 vizsgálatban a kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelésre vonatkozó eredmények az önmagában adott kemoterápiával összehasonlítva, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján nem mutattak statisztikailag szignifikáns javulást a PFS (HR 0,78; 95%-os CI: 0,65, 0,93; p = 0,0033), valamint az OS (HR 0,86; 95%-os CI: 0,72, 1,02; p = 0,0407) terén. Az előre meghatározott hierarchia szerinti tesztelési sorrend alapján a pembrolizumab vs. kemoterápia statisztikai szignifikanciájára vonatkozóan nem tudtak a szakmai szabályoknak megfelelő tesztek végezni. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgáló a ciszplatin helyett jobb kemoterápiás lehetőségként a karboplatint választotta, a pembrolizumab monoterápia elsődleges hatásossági eredményei egyezést mutattak a KEYNOTE-052 vizsgálat eredményeivel. Azoknál a betegeknél, akiknél a daganat CPS ≥ 10 mellett expresszált PD-L1-et, a hatásossági eredmények hasonlóak voltak a karboplatin-tartalmú választott kemoterápiát kapó teljes populációban megfigyelttekkel. Lásd 27. táblázat, valamint 21. és 22. ábra.

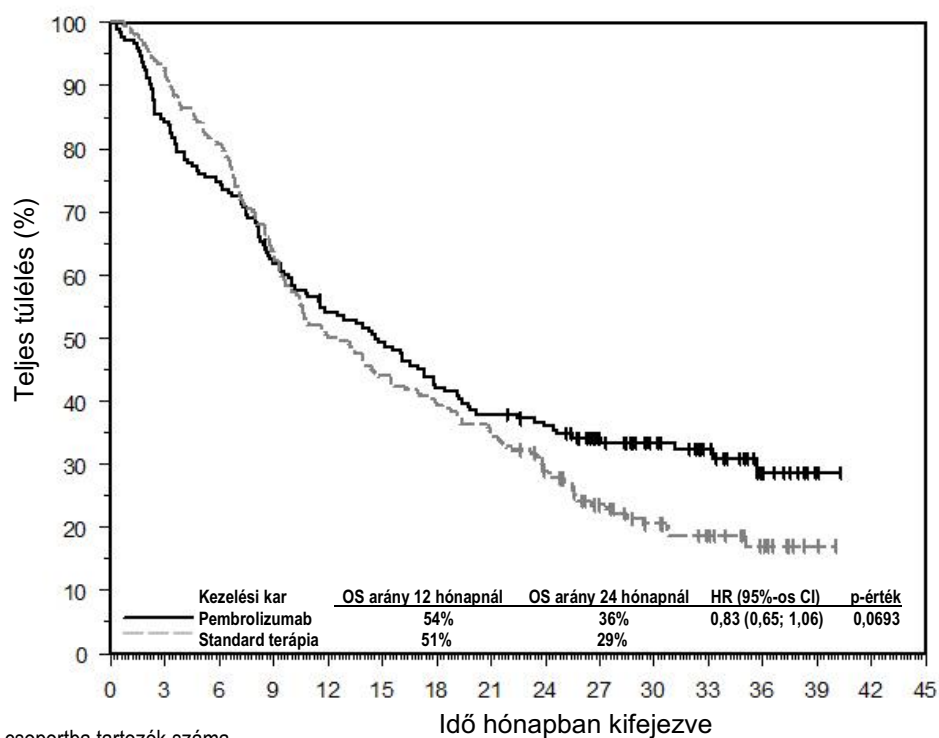
27. táblázat: A KEYNOTE-361 vizsgálatban 3 hetente adott 200 mg pembrolizumabra, vagy a kemoterápiára adott válasz, olyan, korábban nem kezelt, urothelialis carcinomában szenvedő betegeknél, akiknél a vizsgáló jobb kemoterápiás lehetőségként a ciszplatint helyett a karboplatint választotta

Végpont	Pembrolizumab n = 170	Kemoterápia n = 196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n = 84	Kemoterápia CPS ≥ 10 n = 89
Objektív válaszarány (ORR)*				
ORR % (95%-os CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Teljes válasz	10%	11%	12%	18%
Részleges válasz	18%	31%	18%	28%
A válasz időtartama*				
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	NR (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NR (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
% ≥ 12 hónap időtartammal†	57%	30%	63%	38%
Progressziómentes túlélés (PFS)*				
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os 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)
12 hónapos PFS arány	25%	24%	26%	31%
Teljes túlélés (OS)				
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os 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)
12 hónapos OS arány	54%	51%	57%	54%

* Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, *blinded independent central review*) megállapítva a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján

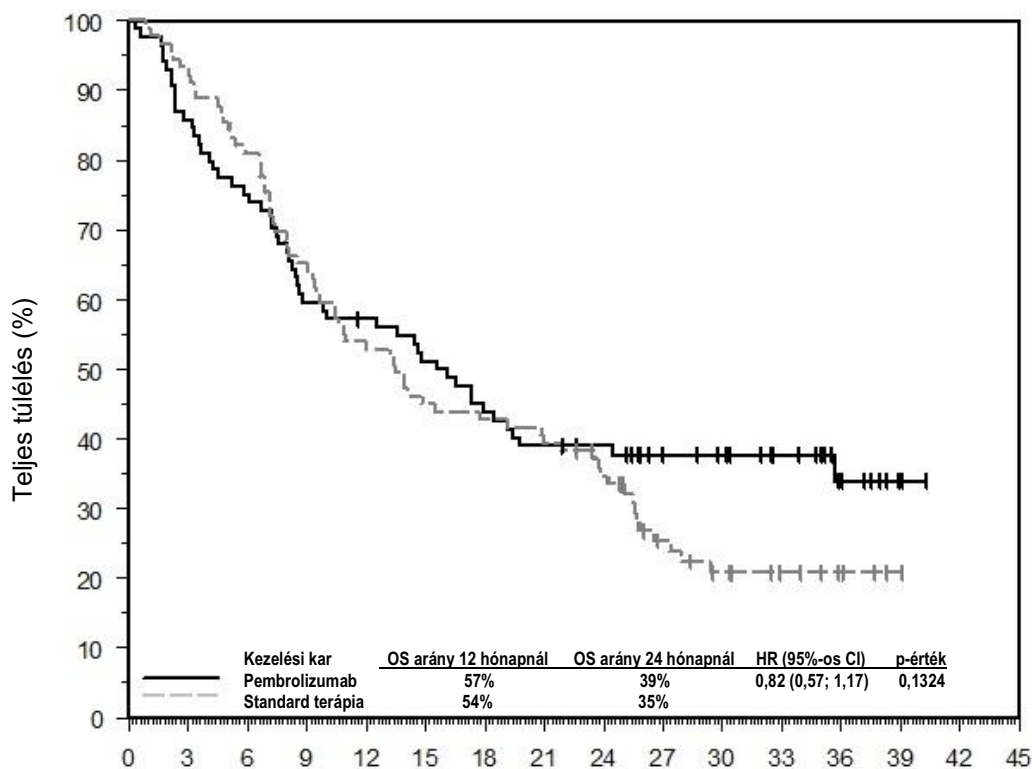
† A Kaplan–Meier-becslések alapján
NR = nem került elérésre

21. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-361 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció, karboplatin választása mellett)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve															
	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
Standard terápia:	196	182	158	125	99	86	78	68	51	34	24	16	9	2	0	0

22. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-361 vizsgálatban (CPS ≥ 10 mellett PD-L1-et expresszáló tumorral rendelkező betegek, beválasztás szerinti populáció, karboplatin választása mellett)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve															
Pembrolizumab:	84	72	63	50	47	42	36	32	30	24	21	15	8	2	0	0
Standard terápia:	89	83	72	58	48	40	38	36	29	17	12	7	4	1	0	0

Fej-nyaki laphámsejtes carcinoma (HNSCC)

KEYNOTE-048: A kiújulást követően vagy a metasztatikus szakaszban, korábban nem kezelt, HNSCC-s betegeknél monoterápiával és kombinációs terápiával végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-048 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálat volt, és amelyben olyan szövettanilag igazoltan metasztatizáló vagy kiújuló szájüregi, gége- vagy garatdaganatban szenvedő HNSCC-s betegeket kezeltek, akik a kiújuló vagy metasztatizáló betegség kezelésére korábban nem kaptak szisztémás kezelést, és akiket lokális terápiák alkalmazásával gyógyíthatatlannak ítélték. A nasopharyngealis carcinómában szenvedők és az aktív autoimmun betegségben szenvedők, akiknek a kezelést megelőző két éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, és az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A randomizáció során a betegeket a daganat PD-L1-expressziója (TPS $\geq 50\%$ vagy $< 50\%$), a HPV státusz (pozitív vagy negatív) és az ECOG-teljesítménypontszám (0 vs. 1) alapján stratifikálták. A betegeket 1:1:1 arányban az alábbi kezelési karok egyikébe randomizálták:

- 3 hetente 200 mg pembrolizumab
- 3 hetente 200 mg pembrolizumab, 3 hetente 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatin vagy 3 hetente 100 mg/m² ciszplatin, és 3 hetente napi 1000 mg/m² 5-FU 4 napig folyamatosan adva (legfeljebb 6 platina és 5-FU ciklus)
- 400 mg/m² telítő adag cetuximab, majd hetente egyszer 250 mg/m² cetuximab, 3 hetente 5 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított karboplatin vagy 3 hetente 100 mg/m² ciszplatin, és 3 hetente napi 1000 mg/m² 5-FU 4 napig folyamatosan adva (legfeljebb 6 platina és 5-FU ciklus).

A pembrolizumabbal történő kezelést a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján, a vizsgáló meghatározása szerint a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan

toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumab alkalmazása a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió túl is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A tumorstátust a 9. héten, majd ezt követően 6 hetente értékelték az első évben, utána pedig 9 hetente 24 hónapon keresztül.

A KEYNOTE-048 vizsgálat 882 betege közül 754-nek (85%) volt olyan daganata, ami a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva, CPS \geq 1 mellett expresszált PD-L1-et. E 754 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 61 év medián életkor (tartomány: 20 – 94 év); 36%-uk legalább 65 éves; 82%-uk férfi; 74%-uk fehér bőrű és 19%-uk ázsiai; 61%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, valamint 77%-uk aktív/volt dohányos. A betegség jellemzők a következők voltak: 21% HPV pozitív, valamint 95%-uknál a betegség IV. stádiumú volt (IVa stádium: 21%, IVb stádium: 6%, és IVc stádium: 69%).

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés) volt (az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján). A vizsgálat az OS terén a kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelésre randomizált betegek mindegyikénél statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a standard kezeléssel összehasonlítva (HR 0,72; 95%-os CI 0,60 – 0,87), valamint azoknál a pembrolizumab monoterápiára randomizált betegeknél, akiknél a daganat CPS \geq 1 mellett expresszált PD-L1-et, a standard kezeléssel összehasonlítva. A 28. és 29. táblázat a pembrolizumabra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket foglalja össze a KEYNOTE-048 vizsgálat azon betegeinél, akiknél a daganat CPS \geq 1 mellett expresszált PD-L1-et, a kemoterápiával kombinált pembrolizumabra vonatkozóan a 13 hónapos medián követési idő utáni, valamint a pembrolizumab monoterápiára vonatkozóan a 11,5 hónapos medián követési idő utáni végső analízis alapján. A végső analízis alapján az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbék a 23. és a 24. ábra mutatja.

28. táblázat: A kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelésre vonatkozó, (CPS \geq 1) PD-L1 expresszió melletti hatásossági eredmények a KEYNOTE-048 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab + platina-tartalmú kemoterápia + 5-FU n = 242	Standard kezelés* n = 235
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	177 (73%)	213 (91%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Relatív házár [†] (95%-os CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
p-érték [‡]	0,00002	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	212 (88%)	221 (94%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Relatív házár [†] (95%-os CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
p-érték [‡]	0,03697	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR [§] % (95%-os CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Teljes válasz	7%	3%
Részleges válasz	30%	33%
p-érték [¶]	0,4586	

Végpont	Pembrolizumab + platina-tartalmú kemoterápia + 5-FU n = 242	Standard kezelés* n = 235
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
% ≥ 6 hónap időtartammal	54%	34%

* Cetuximab, platina és 5-FU

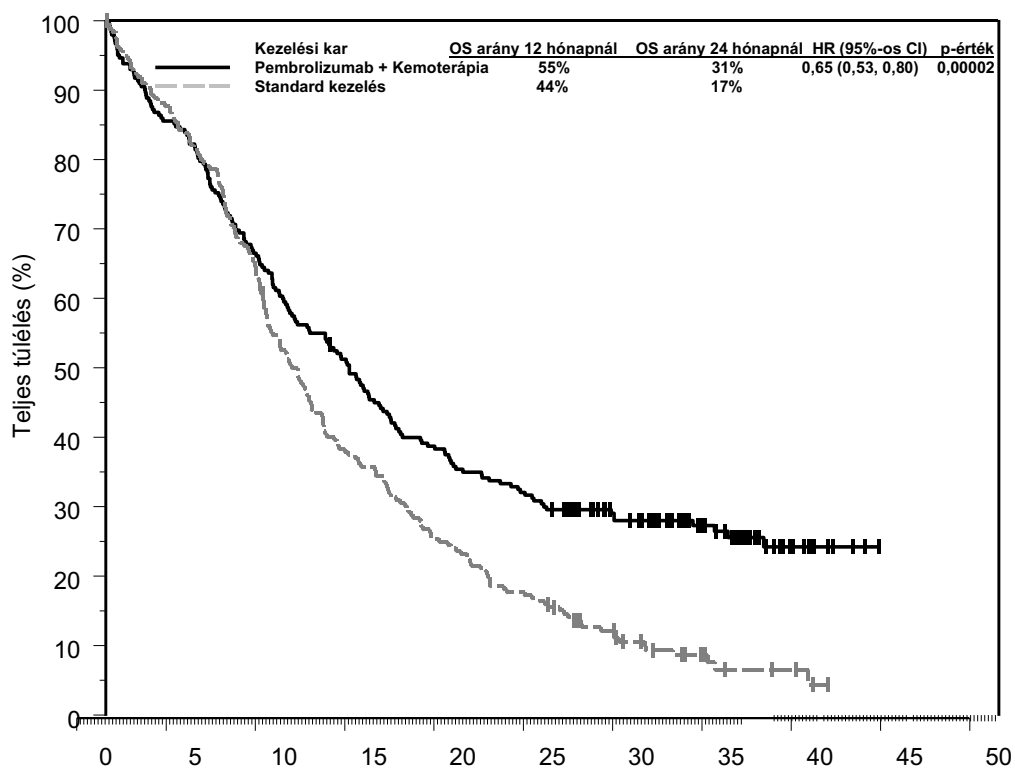
† A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

‡ A stratifikált lograng-próba alapján

§ Válasz: A legjobb objektív válasz teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

¶ A Miettinen és Nurminen módszer alapján, az ECOG-teljesítménypontszám (0 vs. 1), a HPV státusz (pozitív vs. negatív) és a PD-L1 státusz (erősen pozitív vs. nem erősen pozitív) alapján stratifikálva

23. ábra: A kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelés melletti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-048 vizsgálat (CPS ≥ 1%) PD-L1-expressziót mutató betegeinél



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve										
Pembrolizumab + Kemo: 242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0	
Standard kezelés:	235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

29. táblázat: A monoterápiában alkalmazott pembrolizumabra vonatkozó, (CPS \geq 1) PD-L1 expresszió melletti hatásossági eredmények a KEYNOTE-048 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab n = 257	Standard kezelés* n = 255
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	197 (77%)	229 (90%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
p-érték‡	0,00133	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	228 (89%)	237 (93%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Relatív hazard† (95%-os CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
p-érték‡	0,89580	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR§ % (95%-os CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Teljes válasz	5%	3%
Részleges válasz	14%	32%
p-érték¶	1,0000	
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
% \geq 6 hónap időtartammal	81%	36%

* Cetuximab, platina és 5-FU

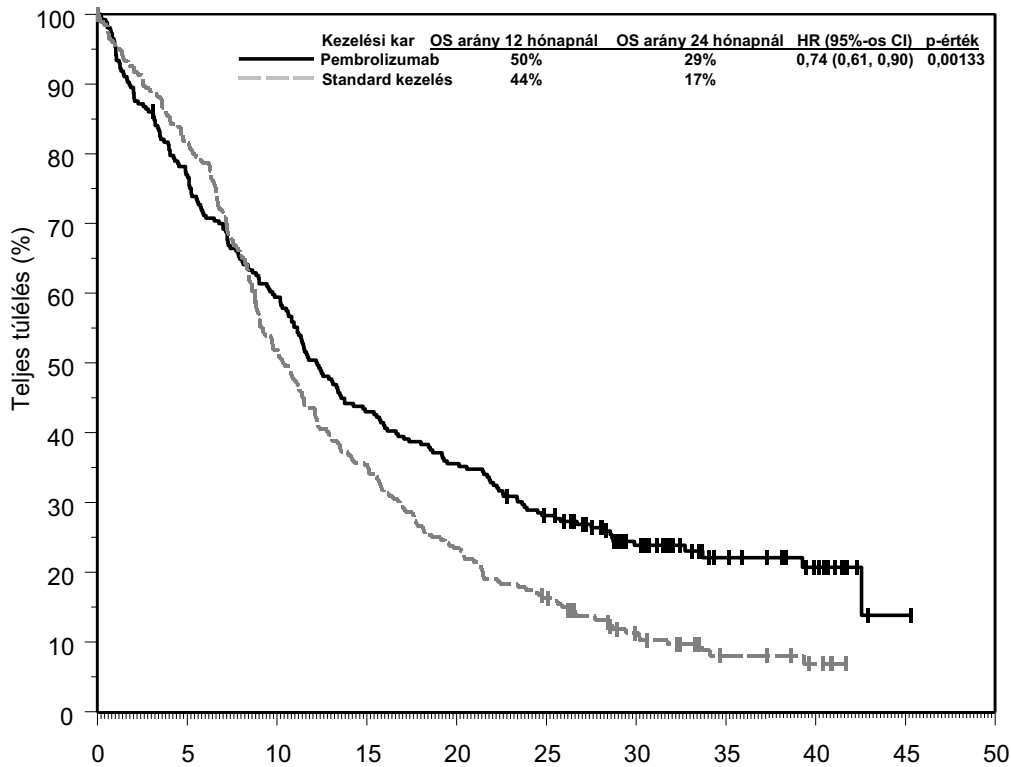
† A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

‡ A stratifikált lograng-próba alapján

§ Válasz: A legjobb objektív válasz teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

¶ A Miittinen és Nurminen módszer alapján, az ECOG-teljesítménypontszám (0 vs. 1), a HPV státusz (pozitív vs. negatív) és a PD-L1 státusz (erősen pozitív vs. nem erősen pozitív) alapján stratifikálva

24. ábra: A monoterápiában alkalmazott pembrolizumab-kezelés melletti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-048 vizsgálat (CPS ≥ 1) PD-L1-expressziót mutató betegeinél



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve									
	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50
Pembrolizumab: 257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Standard: 255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

A KEYNOTE-048 vizsgálatban elvégeztek egy analízist azokkal a betegekkal, akiknél a daganat CPS ≥ 20 mellett expresszál PD-L1-et [kemoterápiával kombinált pembrolizumab: n = 126 (49%) vs. standard kezelés: n = 110 (43%)] és pembrolizumab monoterápia: n = 133 (52%) vs. standard kezelés: n = 122 (48%)] (lásd 30. táblázat).

30. táblázat: A kemoterápiával kombinált pembrolizumabra és a monoterápiában alkalmazott pembrolizumabra vonatkozó, (CPS ≥ 20) PD-L1 expresszió melletti hatásossági eredmények a KEYNOTE-048 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab + Platina-alapú kemoterápia + 5-FU n = 126	Standard kezelés* n = 110	Pembrolizumab monoterápia n = 133	Standard kezelés* n = 122

Végpont	Pembrolizumab + Platina-alapú kemoterápia + 5-FU n = 126	Standard kezelés* n = 110	Pembrolizumab monoterápia n = 133	Standard kezelés* n = 122
Teljes túlélés (OS)				
Eseményt mutató betegek száma (%)	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os 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)
Relatív házárđ† (95%-os CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
p-érték‡	0,00044		0,00010	
OS arány 6 hónapnál (95%-os 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)
OS arány 12 hónapnál (95%-os 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)
OS arány 24 hónapnál (95%-os 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)
Progressziómentes túlélés (PFS)				
Eseményt mutató betegek száma (%)	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os 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)
Relatív házárđ† (95%-os CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
p-érték‡	0,02951		0,46791	
PFS arány 6 hónapnál (95%-os 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)
PFS arány 12 hónapnál (95%-os 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)
PFS arány 24 hónapnál (95%-os 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)
Objektív válaszarány (ORR)				
ORR§ % (95%-os 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)

Végpont	Pembrolizumab + Platina-alapú kemoterápia + 5-FU n = 126	Standard kezelés* n = 110	Pembrolizumab monoterápia n = 133	Standard kezelés* n = 122
A válasz időtartama				
Választ mutatók száma	54	42	31	44
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	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, platina és 5-FU

† A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

‡ A stratifikált lograng-próba alapján

§ Válasz: A legjobb objektív válasz teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

A KEYNOTE-048 vizsgálatban elvégeztek egy feltáró jellegű al csoport-analízist azokkal a betegekkel, akiknél a daganat CPS $\geq 1 - < 20$ mellett expresszál PD-L1-et [kemoterápiával kombinált pembrolizumab: n = 116 (45%) vs. standard kezelés: n = 125 (49%)] és pembrolizumab monoterápia: n = 124 (48%) vs. standard kezelés: n = 133 (52%)] (lásd 31. táblázat).

31. táblázat: A kemoterápiával kombinált pembrolizumabra és a monoterápiában alkalmazott pembrolizumabra vonatkozó, ($1 \geq \text{CPS} < 20$) PD-L1 expresszió melletti hatásossági eredmények a KEYNOTE-048 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab + platina-alapú kemoterápia + 5-FU n = 116	Standard kezelés* n = 125	Pembrolizumab monoterápia n = 124	Standard kezelés* n = 133
Teljes túlélés (OS)				
Eseményt mutató betegek száma (%)	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os 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)
Relatív házárd† (95%-os CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS arány 6 hónapnál (95%-os 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)
OS arány 12 hónapnál (95%-os 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)
OS arány 24 hónapnál (95%-os 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)

Végpont	Pembrolizumab + platina-alapú kemoterápia + 5-FU n = 116	Standard kezelés* n = 125	Pembrolizumab monoterápia n = 124	Standard kezelés* n = 133
Progressziómentes túlélés (PFS)				
Eseményt mutató betegek száma (%)	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os 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)
Relatív hazárd† (95%-os CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS arány 6 hónapnál (95%-os 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)
PFS arány 12 hónapnál (95%-os 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)
PFS arány 24 hónapnál (95%-os 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)
Objektív válaszarány (ORR)				
ORR‡ % (95%-os 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)
A válasz időtartama				
Választ mutatók száma	34	42	18	45
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	5,6 (1,6+, 25,6+)	4,6 (1,4+, 31,4+)	NR (1,5+, 38,9+)	5,0 (1,4+, 38,7+)

* Cetuximab, platina, és 5-FU

† A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

‡ Válasz: A legjobb objektív válasz teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

NR = nem került elérésre

KEYNOTE-040: Korábban platina-tartalmú kemoterápiával kezelt, HNSCC-s betegeken végzett kontrollos vizsgálat

A pembrolizumab biztonságosságát és hatásosságát a KEYNOTE-040 vizsgálatban értékelték, amely egy multicentrikus, nyílt, randomizált, kontrollos vizsgálat volt, és amelyben olyan szövettanilag igazoltan kiújuló vagy metasztatizáló, szájüregi, gége- vagy garatdaganatban szenvedő HNSCC-s betegeket kezeltek, akiknél a kiújuló vagy metasztatizáló HNSCC kezelésére alkalmazott platina-tartalmú kemoterápia adásakor vagy azt követően, illetve indukciós, konkurrens vagy adjuváns terápia részeként adott platina-tartalmú kemoterápiát követően a betegség progrediált, és akik nem voltak alkalmasak a lokális kuratív célú terápiára. A betegeket a PD-L1-expresszió (TPS \geq 50%), a HPV státusz és az ECOG-teljesítménypontszám alapján stratifikálták, majd (1:1) arányban úgy randomizálták, hogy vagy 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kapjanak (n = 247) vagy három standard kezelés valamelyikét kapják (n = 248): hetente egyszer 40 mg/m² metotrexát (n = 64), 3 hetente egyszer 75 mg/m² docetaxel (n = 99) vagy 400 mg/m² telítő dózis cetuximab, majd hetente egyszer 250 mg/m² cetuximab (n = 71). A kezelés a betegség progresszióját követően is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgálat megítélése szerint klinikai

szempontból előnyös volt számára a kezelés. A vizsgálatból kizárták a nasopharyngealis carcinómában, és az aktív autoimmun betegségben szenvedőket, akiknek a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik a kiújuló és/vagy metasztatizáló HNSCC kezelésére korábban legalább 3 vonalban kaptak szisztémás terápiát. A tumorstátuszt 24 hónapig értékelték, az első dózis után 9 hét múlva, majd az első év folyamán 6 hetente, ezt követően pedig 9 hetente.

A KEYNOTE-040 vizsgálatban a 495 beteg közül 129-nek (26%) volt olyan daganata, amely a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva $\geq 50\%$ -os TPS mellett expresszált PD-L1-et. A 129 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 62 év medián életkor (40%-uk 65 éves vagy idősebb); 81%-uk férfi; 78%-uk fehér bőrű, 11%-uk ázsiai és 2%-uk fekete bőrű; valamint 23%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, illetve 77%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, 19%-uknak pedig HPV-pozitív daganata volt. A betegek hatvanhét százalékánál (67%) a betegség M1 stádiumú volt, és többségüknél a betegség IV. stádiumú volt (IV stádium: 32%, IVa stádium: 14%, IVb stádium: 4%, és IVc stádium: 44%). A betegek tizenhat százalékánál (16%) a betegség a korábbi platina-tartalmú neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiát követően progrediált, és 84% kapott korábban 1-2 szisztémás kezelést a metasztatikus stádiumban a betegségre.

Az elsődleges hatásossági mutató az OS volt az ITT populációban. A kezdeti elemzés 0,82-os (95%-os CI: 0,67; 1,01) OS-t eredményezett 0,0316-es egyoldali p-értékkel. A pembrolizumab melletti medián OS 8,4 hónap volt, szemben a standard kezelés melletti 7,1 hónappal. A 32. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze a $\geq 50\%$ -os TPS populációban. A $\geq 50\%$ -os TPS populációban az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét a 25. ábra mutatja.

32. táblázat: A 3 hetente adagolt 200 mg pembrolizumab hatásossága a korábban platina-tartalmú kemoterápiával kezelt, HNSCC-s, $\geq 50\%$ -os TPS betegekkel végzett KEYNOTE-040 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 64	Standard kezelés* n = 65
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	41 (64%)	56 (86%)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,53 (0,35, 0,81)	
p-érték‡	0,001	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	11,6 (8,3 19,5)	6,6 (4,8 9,2)
Progressziómentes túlélés (PFS)§		
Eseményt mutató betegek száma (%)	52 (81%)	58 (89%)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
p-érték‡	0,003	
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
6 hónapos (%) arány (95%-os CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Objektív válaszarány (ORR)§		
ORR % (95%-os CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
p-érték¶	0,0009	
Teljes válasz	5%	2%
Részleges válasz	22%	8%
Stabil betegség	23%	23%

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 64	Standard kezelés* n = 65
A válasz időtartama^{§,#}		
Mediánérték hónapokban kifejezve (tartomány)	Nem érték el (2,7 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Betegek száma (% ^p) ≥ 6 hónap időtartammal	9 (66%)	2 (50%)

* Metotrexát, docetaxel vagy cetuximab

† Relatív hazard (a pembrolizumab a standard kezeléssel összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

‡ Egyoldalas p-érték a lograng próba alapján

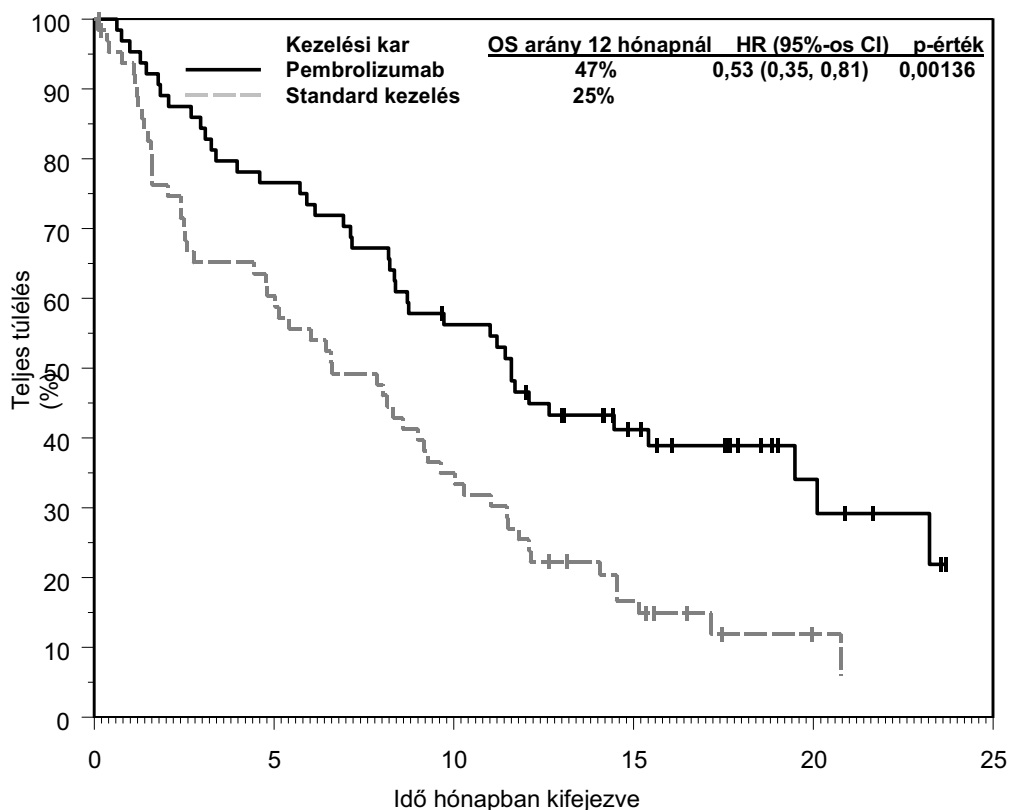
§ Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, *blinded independent central review*) megállapítva a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján

¶ A Miittinen és Nurminen módszer alapján

A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

p A Kaplan–Meier-becslések alapján

25. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-040 vizsgálat (TPS ≥ 50%) PD-L1-expressziót mutató betegeinél



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Standard kezelés:	65	38	22	9	2	0

Vesesejtes carcinoma

KEYNOTE-426: Axitinibbel kombinált terápiával kezelt, korábban kezelést nem kapó, RCC-ban szenvedő betegeknél végzett kontrollós vizsgálat

Az axitinib-pembrolizumab kombináció hatásosságát a KEYNOTE-426 vizsgálatban értékelték, amely egy randomizált, multicentrikus, nyílt, aktív kontrollós vizsgálat volt, és amelyben világossejtes komponenssel rendelkező, előrehaladott RCC-ban szenvedő betegeket kezeltek a PD-L1 tumorexpresszió státuszától és az International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kockázati kategória meghatározásától függetlenül. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket vagy azokat, akiknek egészségi állapotuk miatt immunszuppresszióra volt szükségük. A randomizáció során a stratifikációt kockázati kategóriák (kedvező vs. közepes vs. kedvezőtlen) és

földrajzi régiók szerint (Észak-Amerika vs. Nyugat-Európa vs. „a világ többi része”) végezték el. A betegeket (1:1 arányban) a következő kezelési csoportokba sorolták be random módon:

- 3 hetente 200 mg intravénásan adott pembrolizumab naponta kétszer 5 mg szájon át adott axitinibbel kombinálva. Azoknál a betegeknél, akik 2 egymást követő kezelési cikluson át (azaz 6 hétig) tolerálták a napi kétszer 5 mg axitinibet és nem alakult ki náluk > 2. fokozatú, az axitinib-kezeléssel összefüggő mellékhatás és vérnyomásuk jól kontrollálhatóan $\leq 150/90$ Hgmm volt, engedélyezték a napi kétszer 7 mg axitinibre történő dóziszemelést. A napi kétszer 10 mg axitinibre történő dóziszemelés ugyanúgy e kritériumok szerint zajlott. Az axitinib adását a toxicitás kezelése céljából megszakíthatták vagy a dózist napi kétszer 3 mg-ra, majd ezt követően napi kétszer 2 mg-ra csökkenthették.
- naponta egyszer, szájon át adott 50 mg szunitinib 4 héten keresztül, majd 2 hét kezelésmentes időszak.

A pembrolizumabbal és axitinibbel történő kezelést az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) által meghatározott, RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján, vagy a vizsgáló meghatározása szerint a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy a pembrolizumab esetén legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumab és az axitinib alkalmazása a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió túl is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A tumorstátuszt a vizsgálat elején, a randomizáció után a 12. héten, majd ezt követően 6 hetente értékelték az 54. hétig, utána pedig 12 hetente.

Összesen 861 beteget randomizáltak. A vizsgálatba bevont betegek kiindulási jellemzői közé tartozott: 62 év medián életkor (tartomány: 26 – 90 év); 38%-uk 65 éves vagy idősebb; 73%-uk férfi; 79%-uk fehér bőrű és 16%-uk ázsiai; 80%-uknál a Karnofsky-index (KPS) 90 – 100 és 20%-uknál 70 – 80 volt; az IMDC kockázati kategóriák alapján a betegek eloszlása: 31% kedvező, 56% közepes és 13% kedvezőtlen.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés) volt (az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján). A másodlagos hatásossági végpont mutatók az objektív válaszarány (*objective response rate* – ORR) és a terápiás válasz időtartama voltak, a BICR megállapítása szerint, a RECIST 1.1 verziója alapján. A vizsgálat az előre meghatározott interim analízis során a pembrolizumab kombinációs karra randomizált betegeknél a szunitinibbel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a teljes túlélés (OS) (HR 0,53; 95%-os CI 0,38, 0,74; p-érték = 0,00005) és a progressziómentes túlélés (PFS) (HR 0,69; 95%-os CI 0,56, 0,84; p-érték = 0,00012) terén. A 33. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze, a 26. és 27. ábra pedig a teljes túlélést (OS) és a progressziómentes túlélést (PFS) szemléltető Kaplan–Meier-görbéket mutatja a 37,7 hónap medián követési idő után elvégzett végső analízis alapján.

33. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-426 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab Axitinib n = 432	Szunitinib n = 429
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	193 (45%)	225 (52%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Relatív házard* (95%-os CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
p-érték [†]	0,00062	

Végpont	Pembrolizumab Axitinib n = 432	Szunitinib n = 429
Progressziómentes túlélés (PFS)[‡]		
Eseményt mutató betegek száma (%)	286 (66%)	301 (70%)
Mediánérték hónapokban kifejezve (95%-os CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Relatív hazard [*] (95%-os CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
p-érték [†]	< 0,00001	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR [§] % (95%-os CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Teljes válasz	10%	3%
Részleges válasz	50%	36%
p-érték [¶]	< 0,0001	
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Betegek száma (% [#]) ≥ 30 hónap időtartammal	87 (45%)	29 (32%)

* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

† Nominális p-érték, a stratifikált lograng-próba alapján

‡ Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, *blinded independent central review*) megállapítva a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján

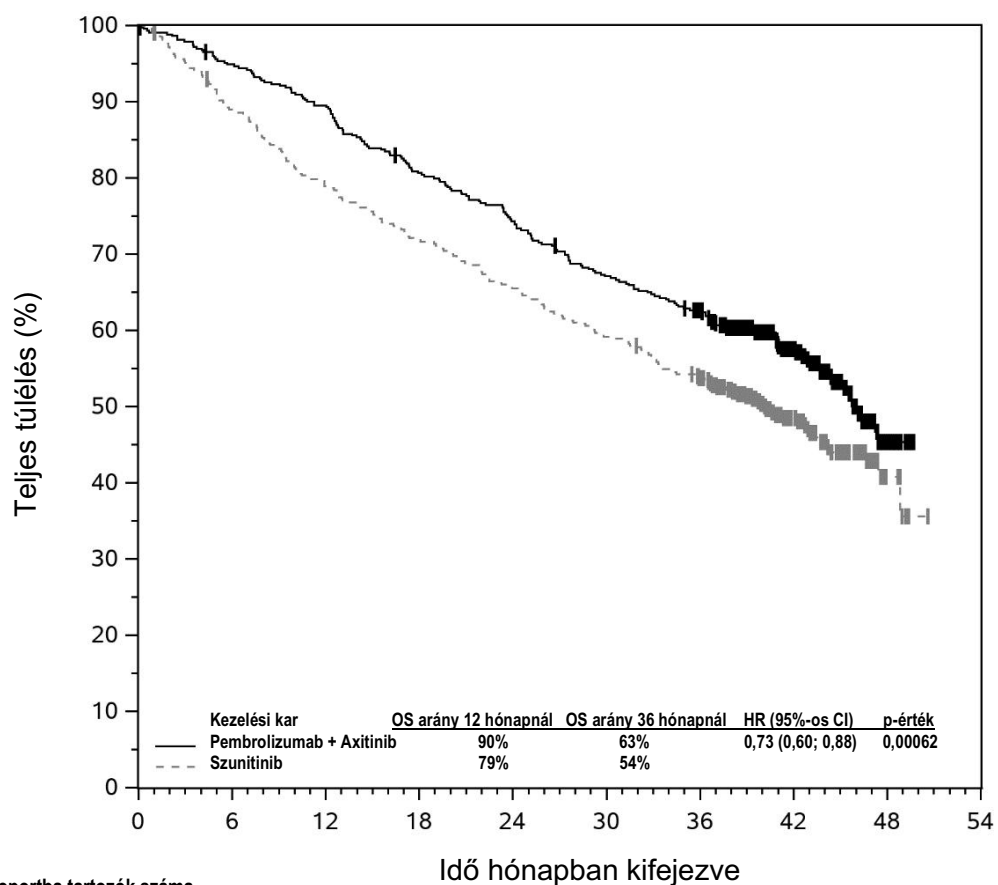
§ A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

¶ Nominális p-érték a Miattinen és Nurminen módszer alapján, az IMDC kockázati csoport-stratifikáció és a földrajzi régió alapján. Az ORR előre meghatározott interim analízise alapján (12,8 hónap medián követési idő) az ORR statisztikailag szignifikánsan jobb volt a pembrolizumab és axitinib szunitinibbel történő összehasonlításakor, < 0,0001 p-érték mellett.

A Kaplan-Meier-becslések alapján

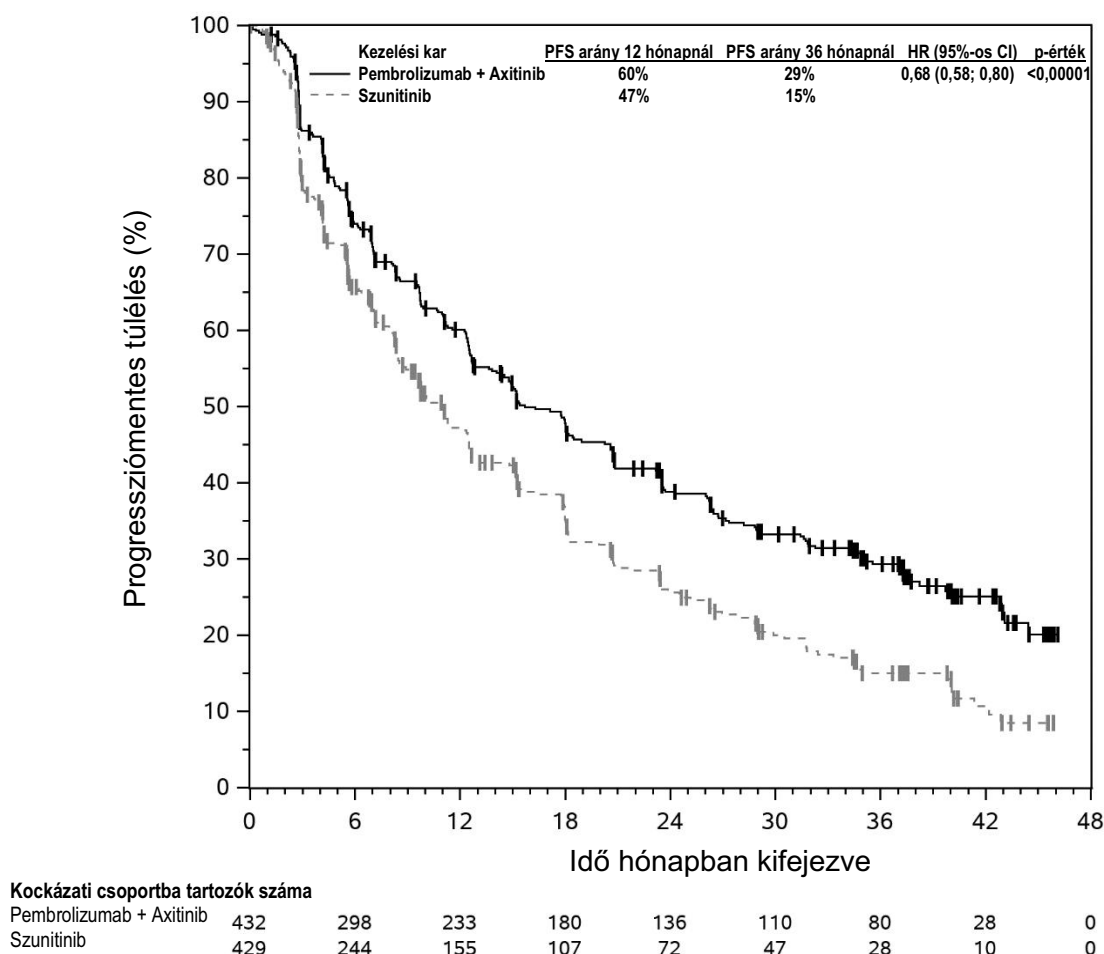
NA = nem áll rendelkezésre

26. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-426 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab + Axitinib	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Szunitinib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

27. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-426 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



A KEYNOTE-426 vizsgálatban elvégeztek egy alcsoport analízist a CPS ≥ 1 pontszámú, PD-L1-et expresszáló betegeknél [pembrolizumab/axitinib kombináció: n = 243 (56%) vs. szunitinib: n = 254 (59%)] és a CPS < 1 pontszámúknál [pembrolizumab/axitinib kombináció: n = 167 (39%) vs. szunitinib: n = 158 (37%)]. A teljes túlélés (OS) és a progressziómentes túlélés (PFS) terén mutatkozó előnyöket a PD-L1-expresszió szintjétől függetlenül figyelték meg.

A KEYNOTE-426 vizsgálat nem volt alkalmas a hatásosság értékelésére az egyes alcsoportokban.

A 34. táblázat a hatásossági mutatókat összegzi az IMDC kockázati kategóriák szerint, a 37,7 hónap medián követési idő után elvégzett végső OS analízis alapján.

34. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-426 vizsgálatban az IMDC kockázati kategóriák szerint

Végpont*	Pembrolizumab + axitinib n = 432	Szunitinib n = 429	Pembrolizumab + axitinib vs. szunitinib
Teljes túlélés (OS)	OS arány 12 hónapnál, % (95%-os CI)		OS relatív házárd (HR) (95%-os CI)
Kedvező	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Közepes	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Kedvezőtlen	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)

Végpont*	Pembrolizumab + axitinib n = 432	Szunitinib n = 429	Pembrolizumab + axitinib vs. szunitinib
Progressziómentes túlélés (PFS)	Mediánérték (95%-os CI), hónapokban kifejezve		PFS HR (95%-os CI)
Kedvező	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Közepes	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Kedvezőtlen	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Igazolt objektív válaszarány (ORR)	% (95%-os CI)		ORR különbség, % (95%-os CI)
Kedvező	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Közepes	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Kedvezőtlen	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) a kedvező, közepes és kedvezőtlen kockázati kategóriák esetén, a pembrolizumab/axitinib vs. szunitinib vonatkozásában: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%)

KEYNOTE-581 (CLEAR): Lenvatinibbel kombinált terápiával kezelt, korábban kezelést nem kapó, RCC-ban szenvedő betegeknél végzett kontrollos vizsgálat

A lenvatinibbel kombinált pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-581 (CLEAR) vizsgálatban értékelték, ami egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat, amelybe az első vonalbeli kezeléskor 1069, olyan világossejtes RCC-ban szenvedő beteget vontak be, akiknél a betegség egyéb szövettani, például szarkomatoid és papilláris jellegzetességekkel is rendelkezett. A betegeket a PD-L1 tumorexpresszió státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba. A vizsgálatból kizárták az aktív autoimmun betegségben szenvedőket vagy azokat, akiknek egészségi állapotuk miatt immunszuppresszióra volt szükségük. A randomizáció során a stratifikációt földrajzi régiók szerint (Észak-Amerika vs. Nyugat-Európa vs. „a világ többi része”), és a Memorial Sloan Kettering Rákközpont (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) prognosztikai csoportjai alapján (kedvező vs. közepes vs. kedvezőtlen) végezték el.

A betegeket (1:1:1 arányban) a következő kezelési csoportokba sorolták be randomizálták:

- legfeljebb 24 hónapig, 3 hetente 200 mg intravénásan adott pembrolizumab, naponta egyszer 20 mg, szájon át adott lenvatinibbel kombinálva.
- naponta egyszer, szájon át adott 18 mg lenvatinib, naponta egyszer, szájon át adott 5 mg everolimusszal kombinálva.
- naponta egyszer, szájon át adott 50 mg szunitinib 4 héten keresztül, majd 2 hét kezelésmentes időszak.

A kezelést elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy a betegség progressziójáig folytatták, amit a vizsgáló határozott meg és az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*), a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján erősítette meg. A pembrolizumab és a lenvatinib alkalmazása a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió után is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A pembrolizumab-kezelést legfeljebb 24 hónapig folytatták, azonban a lenvatinib-kezelés 24 hónapon túl is folytatódhatott. A tumorstátuszt a vizsgálat elején, majd ezt követően 8 hetente értékelték.

A vizsgálatba bevont betegek (355 beteg a pembrolizumab és lenvatinib karon, valamint 357 beteg a szunitinib karon) kiindulási jellemzői: 62 év medián életkor (tartomány: 29 – 88 év); 41%-uk 65 éves vagy idősebb; 74%-uk férfi; 75%-uk fehér bőrű, 21%-uk ázsiai; 1%-uk fekete bőrű, és 2%-uk egyéb rasszhoz tartozott; 17%-uknál a Karnofsky-index (KPS) kiinduláskor 70 – 80, míg 83%-uknál 90 – 100 volt; az IMDC kockázati kategóriák alapján a betegek eloszlása: 33% kedvező, 56% közepes és 10% kedvezőtlen volt, míg a MSKCC prognosztikai csoportosítása alapján 27% kedvező, 64% közepes és 9% kedvezőtlen volt. A betegek 99%-ánál állt fenn metasztatikus betegség, míg 1%-uknál a betegség helyileg előrehaladott volt. A betegeknél a metasztázisok gyakori előfordulási helye a tüdő (69%), a nyirokcsomók (46%) és a csont (26%) volt.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a PFS (*Progression Free Survival* – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) állapított meg a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A fő másodlagos hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) volt. A vizsgálat az előre meghatározott interim analízis során a PFS (HR 0,39; 95%-os CI 0,32; 0,49; p-érték < 0,0001), OS (HR 0,66, 95%-os CI 0,49; 0,88; p-érték = 0,0049) és ORR (71%; [95%-os CI 66; 76] vs. 36%; [95%-os CI 31; 41]; p-érték < 0,0001) statisztikailag szignifikáns javulását mutatta ki a lenvatinibbel kombinált pembrolizumab-kezelésre randomizált betegeknél, a szunitinib-kezeléshez képest, a túlélés 26,5 hónapos medián követési ideje, valamint a pembrolizumab és lenvatinib kezelés 17,0 hónapos medián időtartama alatt. Az elsődleges OS analízisnél nem vették figyelembe, hogy a betegek milyen további terápiában részesültek.

A KEYNOTE-581 (CLEAR) vizsgálat hatásossági eredményeit a protokoll által meghatározott, 49,4 hónapos medián követési idő utáni végső analízisben a 35. táblázat, valamint a 28. és 29. ábra foglalja össze. A PFS eredmények konzisztensek voltak az előre meghatározott alcsoportokban, a MSKCC prognosztikai csoportokban, valamint a különböző PD-L1 expressziós státuszú betegeknél. A MSKCC prognosztikai csoportok hatásossági eredményeit a 36. táblázat foglalja össze.

35. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-581 (CLEAR) vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente és lenvatinib n = 355	Szunitinib n = 357
Progressziómentes túlélés (PFS)*		
Eseményt mutató betegek száma (%)	207 (58%)	214 (60%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
p-érték‡	< 0,0001	
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	149 (42%)	159 (45%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	53,7 (48,7; NR)	54,3 (40,9; NR)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
p-érték‡	0,0424	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR§ % (95%-os CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Teljes válasz	18%	5%
Részleges válasz	53%	32%
p-érték¶	< 0,0001	
A válasz időtartama#		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

* A PFS elsődleges analízise az új rákellenes kezelés cenzorálását is tartalmazta. A PFS eredmények az új rákellenes kezelés cenzorálásával vagy anélkül is konzisztensek voltak.

† A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

‡ Nominális kétoldalas p-érték, a stratifikált lograng-próba alapján

§ Válasz: A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

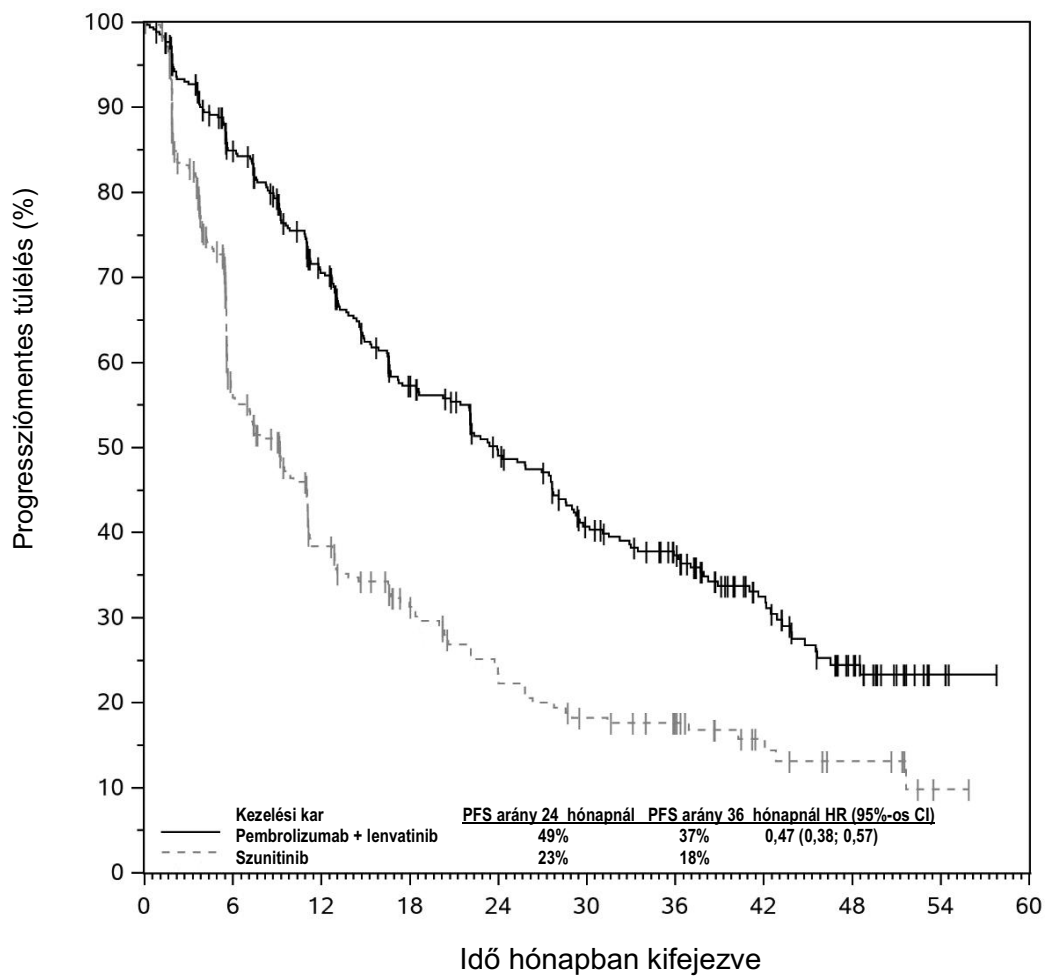
¶ Nominális kétoldalas p-érték, a stratifikált Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) teszt alapján. Az ORR korábbi, előzetesen meghatározott végső analízise (medián követési idő 17,3 hónap) statisztikailag szignifikánsan jobb eredményt mutatott az ORR terén a pembrolizumab és lenvatinib alkalmazásakor, a szunitinibbel összehasonlítva (esélyhányados: 3,84 [95%-os CI: 2,81; 5,26], p-érték < 0,0001).

A Kaplan–Meier-becslések alapján

NR = nem került elérésre

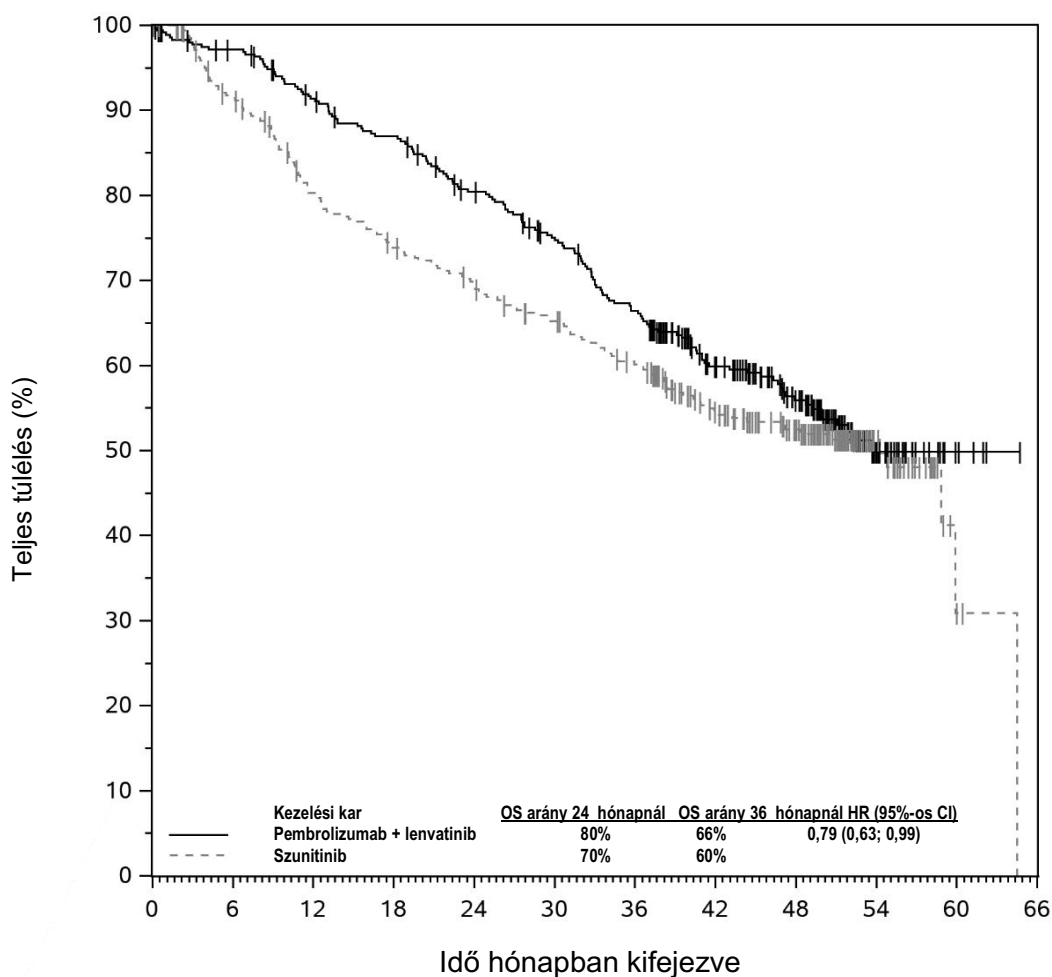
A végső OS analízisnél nem vették figyelembe, hogy a betegek milyen további terápiában részesültek (195/357 beteg (54,6%) a szunitinib-karon és 56/355 beteg (15,8%) a pembrolizumab plusz lenvatinib-karon, akik további anti-PD-1/PD-L1 terápiában részesültek).

28. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-581 (CLEAR) vizsgálatban



Kockázati csoportba tartozók száma	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Pembrolizumab + lenvatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Szunitinib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

29. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-581 (CLEAR) vizsgálatban



Kockázati csoportba tartozók száma	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Pembrolizumab + lenvatinib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0
Szunitinib												

A KEYNOTE-581 (CLEAR) vizsgálatot nem úgy tervezték, hogy értékelni tudja a hatásosságot az egyes alcsoportokban.

Az alcsoportonkénti analíziseket az MSKCC prognosztikai csoportok alapján végezték el. A 36. táblázat az MSKCC prognosztikai csoportonkénti hatásossági eredményeket összegzi, a 49,4 hónapos medián követési idő mellett elvégzett végső OS analízis alapján.

36. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-581 (CLEAR) vizsgálatban, az MSKCC prognosztikai csoportok alapján

	Pembrolizumab + lenvatinib (n = 355)		Szunitinib (n = 357)		Pembrolizumab + lenvatinib vs. szunitinib
	Betegek száma	Események száma	Betegek száma	Események száma	
Progressziómentes túlélés (PFS) független központi értékelés (Blinded Independent Central Review, BICR) által értékelve*					PFS HR (95%-os CI)
Kedvező	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Közepes	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Kedvezőtlen	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)

	Pembrolizumab + lenvatinib (n = 355)		Szunitinib (n = 357)		Pembrolizumab + lenvatinib vs. szunitinib
	Betegek száma	Események száma	Betegek száma	Események száma	
Teljes túlélés (OS)*					OS HR (95%-os CI)
Kedvező	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Közepes	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Kedvezőtlen	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

* Medián követési idő: 49,4 hónap (záró dátum – 2022. július 31.)

KEYNOTE-B61: Nyílt elrendezésű, egykarú, II. fázisú vizsgálat

További adatok elérhetőek a nyílt elrendezésű, egykarú, II. fázisú KEYNOTE-B61 vizsgálatból, amiben pembrolizumabbal (400 mg 6 hetenként) kombinált lenvatinib (20 mg naponta egyszer) első vonalbeli kezelést adtak olyan előrehaladott vagy metasztatizáló, nem világossejtes RCC-ban szenvedő betegeknek (n = 158), akiknél a szövettani besorolás papilláris (59%), kromofób (18%), transzlokációs (4%), medulláris (1%), nem meghatározott (13%) és egyéb (6%) volt. Az ORR 50,6% (95%-os CI: 42,6; 58,7), a terápiás válasz medián időtartama pedig 19,5 hónap volt (95%-os CI: 15,3; NR).

KEYNOTE-564: Placebokontrollos vizsgálat reszekált RCC-ban szenvedő betegek adjuváns kezelésére

Az RCC-ban adjuváns terápiaként adott pembrolizumab hatásosságát a multicentrikus, randomizált kettős vak, placebokontrollos KEYNOTE-564 vizsgálatban értékelték, melyet 994 beteg bevonásával végeztek, akiknél fokozottan fennállt a kiújulás kockázata, melyet közepes–magas vagy magas kockázatként határoztak meg, illetve az M1 besorolású betegek betegségmentesek voltak (*NED, no evidence of disease*). A közepes–magas kockázati kategóriába a következők tartoztak: pT2 besorolás 4. fokozatú vagy szarkomatoid jellemzőkkel; pT3 besorolás; bármely fokozat nyirokcsomó-érintettség (N0) vagy távoli metasztázis nélkül (M0). A magas kockázati kategóriába a következők tartoztak: pT4 besorolás, bármely fokozat N0 és M0 mellett; bármely pT besorolás, bármely fokozat, nyirokcsomó-érintettség és M0 mellett. Az M1 NED kategóriába tartoztak azok a metasztatikus betegségben szenvedők, akik az elsődleges és a metasztatikus laesiók teljes reszekcióján estek át. A bevonás előtt ≥ 4 héttel a betegeknek részleges nephroprotektív vagy radikális teljes nephrectomián (az M1 NED résztvevőknek pedig a szolid, izolált, lágyszöveti metasztatikus laesio(k) teljes reszekcióján) kellett átesniük, negatív sebészeti szélek mellett. A vizsgálatból kizárták az aktív autoimmun betegségben szenvedőket vagy azokat, akiknek egészségi állapotuk miatt immunszuppresszióra volt szükségük. A világossejtes komponensű RCC-ban szenvedő betegeket (1:1 arányban) randomizálták legfeljebb 1 évig, 3 hetente adott 200 mg pembrolizumab-kezelésre (n = 496) vagy placebo (n = 498), a betegség kiújulásáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A randomizáció stratifikálása a metasztatikus státusz alapján (M0, M1 NED) történt, az M0 csoporton belül pedig a további stratifikáció az ECOG PS (0,1), valamint a földrajzi régió alapján (USA és nem USA) került meghatározásra. A randomizáció után a betegek az első 2 évben 12 hetente, majd a 3.–5. évben 16 hetente, ezt követően minden évben 24 hetente vettek részt képzett vizsgálaton.

A 994 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 60 év medián életkor (tartomány: 25–84 év); 33%-uk 65 éves vagy idősebb; 71%-uk férfi; és 85%-uknál az ECOG PS 0, míg 15%-uknál az ECOG PS 1 volt. 94%-uknál a betegség N0 besorolású volt; 83%-uknál nem álltak fenn szarkomatoid jellemzők; 86%-uknál a betegség pT2 besorolású volt 4. fokozatú vagy szarkomatoid jellemzőkkel, vagy pT3 besorolású volt; 8%-uknál pT4 besorolás vagy nyirokcsomó-érintettség állt fenn, míg 6%-uk M1 NED besorolás alá esett. A kiindulási jellemzők és a demográfiai adatok általánosságban hasonlóak voltak a pembrolizumab- és a placebo-karon.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a vizsgáló által megállapított betegségmentes túlélés (*disease-free survival, DFS*) volt. A fő másodlagos hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) volt. Az előre meghatározott interim analízis alapján, melynek medián

követési ideje 23,9 hónap volt, a vizsgálat a DFS vonatkozásában statisztikailag szignifikáns javulást mutatott (HR 0,68, 95%-os CI 0,53, 0,87; p-érték = 0,0010) a pembrolizumab-karra randomizált betegeknél a placebóval összehasonlítva. A 29,7 hónap medián követési idő után frissített hatásossági eredményeket a 37. táblázat és a 30. ábra foglalja össze.

37. táblázat: A KEYNOTE-564 vizsgálat hatásossági eredményei

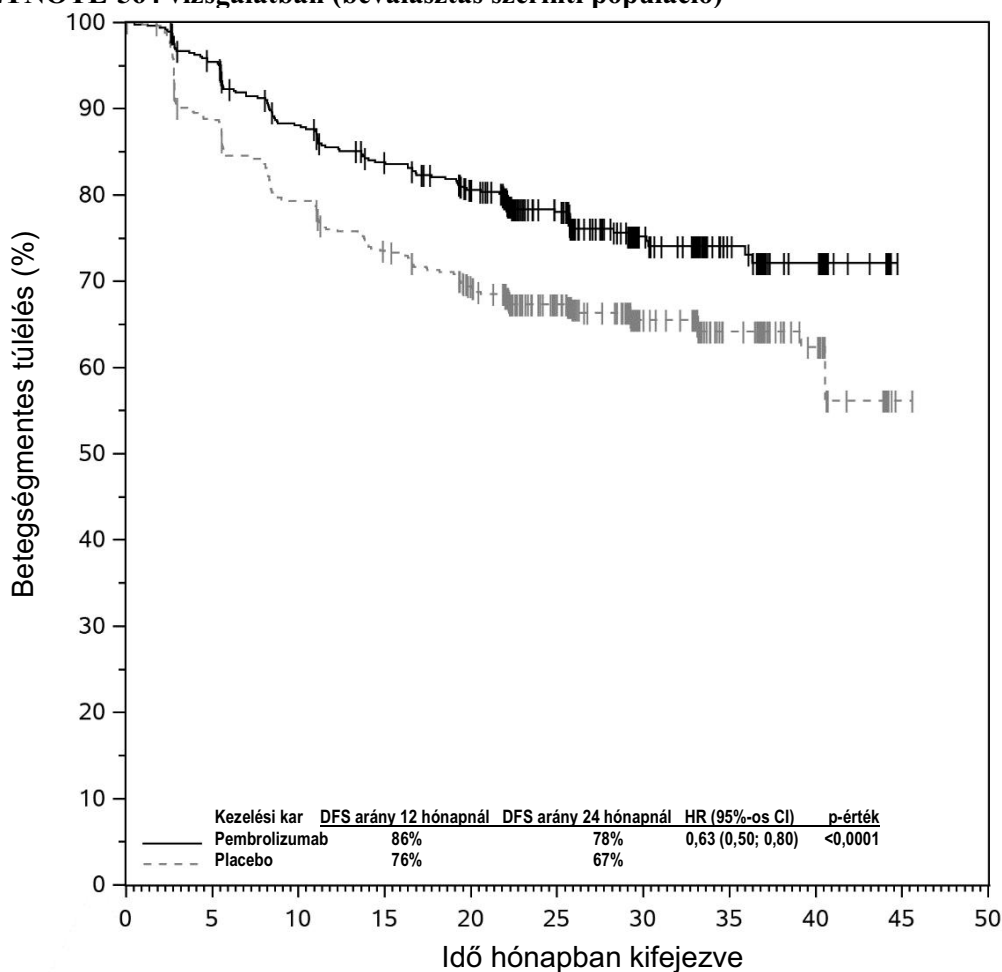
Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 496	Placebo n = 498
Betegségmentes túlélés (DFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	114 (23%)	169 (34%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	NR	NR
Relatív hazárd* (95%-os CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
p-érték†	< 0,0001	

* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

† Nominális p-érték, a stratifikált lograng-próba alapján

NR = nem került elérésre

30. ábra: Kezelési karonkénti betegségmentes túlélés (DFS) Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-564 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0
Placebo	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0

A frissített analízis időpontjában a DFS relatív házárd (95%-os CI) 0,68 (0,52; 0,89) volt az M0 közepes–magas kiújulási kockázatú betegek alcsoportjában, 0,60 (0,33; 1,10) az M0 magas kiújulási kockázatú betegek alcsoportjában, és 0,28 (0,12; 0,66) az M1 NED betegek alcsoportjában. Az analízis időpontjában az OS eredmények még nem tekinthetők véglegesnek, a pembrolizumab-karon 496 betegre 23 halálozás, míg a placebo-karon 498 betegre 43 halálozás jutott.

MSI-H vagy MMR-d carcinomák

Colorectalis carcinoma

KEYNOTE-177: metasztatikus stádiumban lévő, korábban kezelést nem kapó MSI-H vagy MMR-d CRC-s betegek bevonásával végzett kontrollós vizsgálat

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-177, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollós vizsgálatban értékelték, amibe korábban nem kezelt, metasztatizáló MSI-H vagy MMR-d CRC-s betegeket vontak be. A tumorstátust helyi mintából határozták meg, MSI-nél polimeráz láncreakció (PCR), MMR-nél (mismatch repair) pedig pedig IHC módszerrel. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben szenvedőket vagy azokat, akiknek más betegségük vagy állapotuk miatt immunszuppresszióra volt szükségük.

A betegeket (1:1 arányban) randomizálták vagy 3 hetente 200 mg intravénásan adott pembrolizumab-kezelésre, vagy a vizsgáló döntése alapján az alábbi, 2 hetente, intravénásan adott kemoterápiás kezelésekre valamelyikére:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin, leukovorin és FU), vagy bevacizumabbal vagy cetuximabbal kombinált mFOLFOX6: 85 mg/m² oxaliplatin, 400 mg/m² leukovorin (vagy 200 mg/m² levoleukovorin), és 400 mg/m² FU bólus az 1. napon, majd 2400 mg/m² FU 46 – 48 órán keresztül. 5 mg/ttkg bevacizumab az 1. napon, vagy 400 mg/m² cetuximab az első infúzióban, majd 250 mg/m² hetente.
- FOLFIRI (irinotekán, leukovorin és FU), vagy bevacizumabbal vagy cetuximabbal kombinált FOLFIRI: 180 mg/m² irinotekán, 400 mg/m² leukovorin (vagy 200 mg/m² levoleukovorin), és 400 mg/m² FU bólus az 1. napon, majd 2400 mg/m² FU 46 – 48 órán keresztül. 5 mg/ttkg bevacizumab az 1. napon, vagy 400 mg/m² cetuximab az első infúzióban, majd 250 mg/m² hetente.

A pembrolizumabbal történő kezelést a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján, a vizsgáló meghatározása szerint a betegség progressziójáig, vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták. A progressziómentes betegek legfeljebb 24 hónapig részesülhetnek pembrolizumab-kezelésben. A tumorstátust 9 hetente értékelték. A kemoterápiára randomizált betegeknek a betegség progressziójakor felajánlották a pembrolizumab-kezelést.

Összesen 307 beteget vontak be és randomizáltak pembrolizumab (n = 153) vagy kemoterápiás (n = 154) kezelésre. E betegek kiindulási jellemzői közé tartozott: 63 év medián életkor (24 – 93 év között), 47%-uk 65 éves vagy idősebb; 50%-uk férfi; 75%-uk fehér bőrű és 16%-uk ázsiai, valamint 52%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, és 48%-uknál 1 volt. Mutációs státusz: 25%-uknál BRAF V600E, 24%-uknál KRAS/NRAS mutáció. A kemoterápiával kezelt 143 beteg 56%-a kapott önmagában, vagy bevacizumabbal, vagy cetuximabbal kombinált mFOLFOX6-kezelést, és 44%-a kapott önmagában, vagy bevacizumabbal, vagy cetuximabbal kombinált FOLFIRI-kezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés), az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján, és az OS (*overall survival* – teljes túlélés) volt. A másodlagos hatásossági végpont az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) és a válasz időtartama volt. A vizsgálat a pembrolizumab-karra randomizált betegeknél a kemoterápiával összehasonlítva statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a PFS terén (HR 0,60; 95%-os CI: 0,45; 0,80; p-érték 0,0002) a PFS előre meghatározott végső analízise során. A pembrolizumab és a kemoterápia között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a végső OS analízis során, ahol a kemoterápiára randomizált betegek 60%-át állították át később anti-PD-1/PD-L1 kezelésekre, ide értve a pembrolizumabot is. A 38. táblázatban kerültek feltüntetésre a kulcsfontosságú hatásossági mutatók, a 31. és 32. ábra pedig a frissített progressziómentes túlélésre (PFS) és a teljes túlélésre (OS) vonatkozó

Kaplan–Meier-görbékét tünteti fel a végső analízis alapján, 38,1 hónapos (tartomány: 0,2 – 58,7 hónap) medián követési idő után.

38. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-177 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente n = 153	Kemoterápia n = 154
Progressziómentes túlélés (PFS)*		
Eseményt mutató betegek száma (%)	86 (56%)	117 (76%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
p-érték‡	0,0001	
Teljes túlélés (OS)§		
Eseményt mutató betegek száma (%)	62 (41%)	78 (51%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	NR (49,2; NR)	36,7 (27,6; NR)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
p-érték§	0,0359	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR % (95%-os CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Teljes válasz	13%	4%
Részleges válasz	32%	29%
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	NR (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
% ≥ 24 hónap időtartammal¶	84%	34%

* További 12 hónapos követési idővel, a PFS előre meghatározott végső analízise után

† A Cox regressziós modell alapján

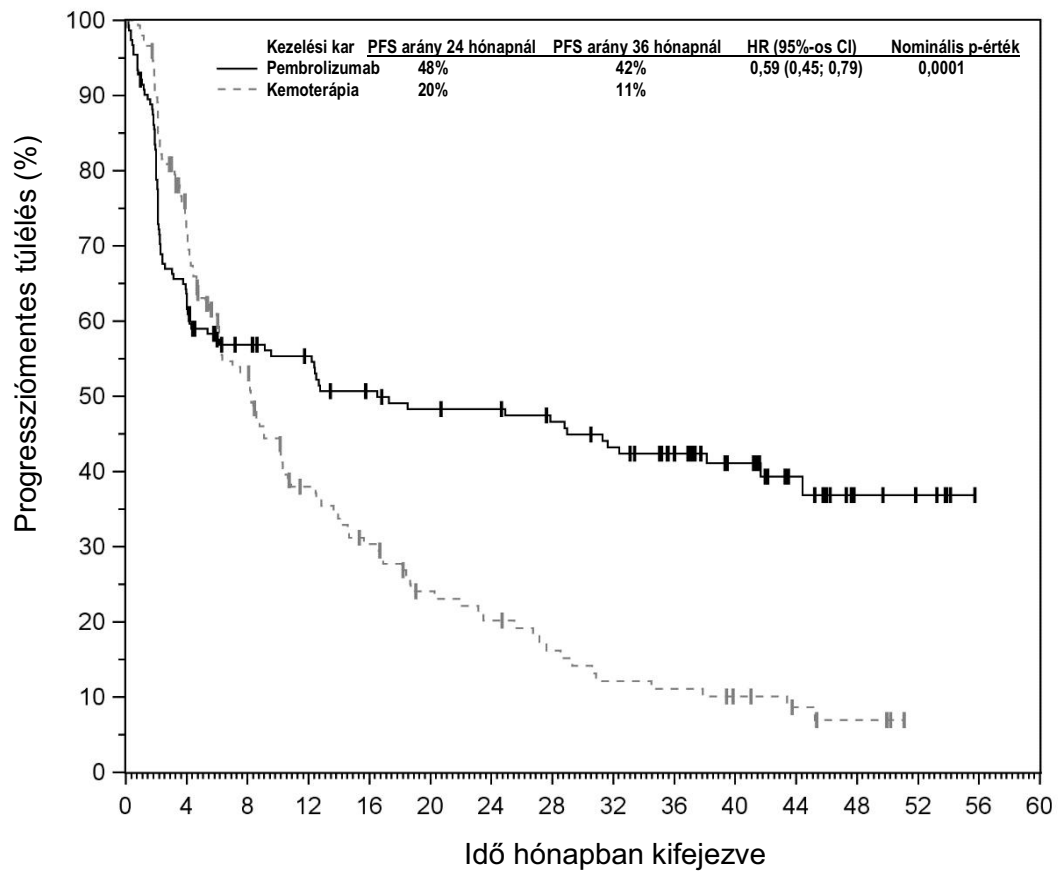
‡ A p-érték nominális.

§ Statisztikailag nem szignifikáns, a multiplicitásra igazítást követően

¶ A Kaplan–Meier-becslések alapján

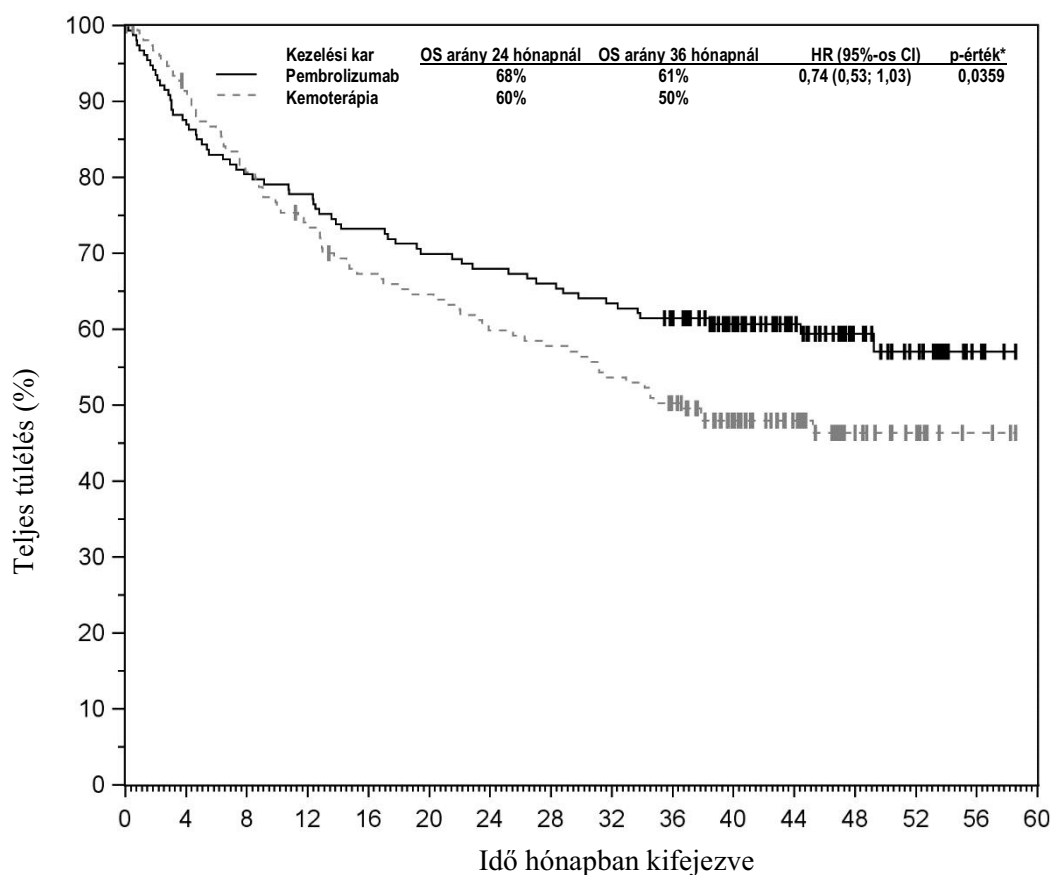
NR = nem került elérésre

31. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-177 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	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
Kemoterápia	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

32. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-177 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab	153	134	123	119	112	107	104	101	97	92	70	48	28	16	4	0
Kemoterápia	154	137	121	110	99	95	88	85	79	71	53	36	18	11	3	0

* Statisztikailag nem szignifikáns, a multiplicitásra igazítást követően

KEYNOTE-164: Korábban kezelést kapott, nem reszekábilis vagy metasztatizáló, MSI-H vagy MMR-d colorectalis carcinómában (CRC) szenvedő betegeknél végzett nyílt elrendezésű vizsgálat

A pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-164, multicentrikus, nem randomizált, nyílt elrendezésű, több kohorszos, II. fázisú vizsgálatban értékelték, amit olyan nem reszekábilis vagy metasztatizáló MSI-H vagy MMR-d CRC-ban szenvedő betegekkel végeztek, akiknél a betegség korábbi, irinotekánnal és/vagy oxaliplatinnal kombinált fluoropirimidin-alapú kezelés mellett progrediált.

A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kaptak elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, vagy a betegség progressziójáig. A betegség progressziójának igazolásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil állapotú betegeknek, akiknél a betegség korábban progrediált. A progressziómentes állapotú betegek legfeljebb 24 hónapig (legfeljebb 35 ciklus) részesültek kezelésben. A tumorstátuszt 9 hetente értékelték.

A KEYNOTE-164 vizsgálatba bevont 124 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 56 év medián életkor (35%-uk 65 éves vagy idősebb); 56%-uk férfi; 68%-uk fehér bőrű; 27%-uk ázsiai; valamint 41%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, és 59%-uknál 1 volt. A betegek tizenkét százalékánál állt fenn BRAF mutáció, és 36%-uknál állt fenn RAS mutáció, a BRAF mutáció fennállása 39%-uknál, míg a RAS mutációé 34%-uknál nem került meghatározásra. A betegek kilencvenhét százaléka volt M1 és 3%-a M0 stádiumban (lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis). A betegek hetvenhat százaléka kapott korábban legalább 2 kezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) volt, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent*

central review) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont a válasz időtartama, a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés), és az OS (*overall survival* – teljes túlélés) volt. A medián követési idő 37,3 hónap volt (tartomány: 0,1 – 65,2 hónap). A 39. táblázat a hatásossági mutatókat foglalja össze.

39. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-164 vizsgálatban

Végpont	n = 124
Objektív válaszarány (ORR)*	
ORR % (95%-os CI)	34% (25,6; 42,9)
Teljes válasz	10%
Részleges válasz	24%
A válasz időtartama*	
Mediánérték hónapokban (tartomány)	NR (4,4; 58,5+)
% ≥ 36 hónap időtartammal [#]	92%

* A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

A Kaplan–Meier-becslések alapján

+ A jelölt esetekben a betegség utolsó felméréséig a betegség nem progrediált
NR = nem került elérésre

Az objektív válaszokat a BRAF vagy RAS mutációk státuszától függetlenül is megfigyelték.

Nem colorectalis tumorok

KEYNOTE-158: Korábban kezelést kapott, nem reszekábilis vagy metasztatizáló, MSI-H vagy MMR-d endometrium-, gyomor-, vékonybél- vagy epeúti-carcinómában szenvedő betegekkel végzett nyílt elrendezésű vizsgálat

A pembrolizumab hatásosságát egy multicentrikus, nem randomizált, nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálatban (KEYNOTE-158) értékelték, 355 beteg bevonásával, akiknek nem reszekábilis vagy metasztatizáló, MSI-H vagy MMR-d, nem CRC szolid tumoruk volt, ide értve az endometrium-, gyomor-, vékonybél- vagy epeúti-carcinómában szenvedő betegeket. Az MSI vagy MMR tumorstátuszt prospektíven, MSI-nél PCR, MMR-nél pedig pedig IHC módszerrel határozták meg.

A betegek 3 hetente 200 mg pembrolizumabot kaptak elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, vagy a betegség progressziójáig. A betegség progressziójának igazolódásáig engedélyezték a kezelés folytatását azoknak a klinikailag stabil állapotú betegeknek, akiknél a betegség korábban progrediált. A progressziómentes állapotú betegek legfeljebb 24 hónapig (legfeljebb 35 ciklus) részesültek kezelésben. A tumorstátuszt az első évben 9 hetente, majd ezt követően 12 hetente értékelték.

Az endometrium-carcinómában szenvedő 83 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 64 év medián életkor (tartomány: 42 – 86 év), 46%-uk 65 éves vagy idősebb; 84%-uk fehér bőrű; 6%-uk ázsiai és 4%-uk fekete bőrű; ECOG-teljesítménypontszám 0 (46%), és 1 (54%). A betegek kilencvennyolc százaléka volt M1 és 2%-a M0 stádiumban. A betegek negyvenhét százaléka kapott korábban legalább 2 kezelést.

A gyomor-carcinómában szenvedő 51 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 67 év medián életkor (tartomány: 41 – 89 év), 57%-uk 65 éves vagy idősebb; 65%-uk férfi; 63%-uk fehér bőrű; 28%-uk ázsiai, és az ECOG-teljesítménypontszám 0 (45%), és 1 (55%). A betegség minden betegnél az M1 stádiumban volt. A betegek negyvenöt százaléka kapott korábban legalább 2 kezelést.

A vékonybél-carcinómában szenvedő 27 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 58 év medián életkor (tartomány: 21 – 77 év), 33%-uk 65 éves vagy idősebb; 63%-uk férfi; 81%-uk fehér bőrű; 11%-uk ázsiai, és az ECOG-teljesítménypontszám 0 (56%), és 1 (44%). A betegek kilencvenhat százaléka volt M1 és 4%-a M0 stádiumban. A betegek harminchét százaléka kapott korábban legalább 2 kezelést. A tumor szövettana alapján minden betegnek adenocarcinómája volt.

Az epeúti-carcinómában szenvedő 22 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 61 év medián életkor (tartomány: 40 – 77 év), 41%-uk 65 éves vagy idősebb; 73%-uk férfi; 91%-uk fehér bőrű; 9%-uk ázsiai, és az ECOG-teljesítménypontszám 0 (45%), és 1 (55%); valamint 82% M1 és 18% M0 stádium. A betegek negyvenegy százaléka kapott korábban legalább 2 kezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) volt, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont a válasz időtartama, a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés), és az OS (*overall survival* – teljes túlélés) volt. A medián követési idő 21,9 hónap volt (tartomány: 1,5 – 64,0 hónap) endometrium-carcinoma esetén, 13,9 hónap (tartomány: 1,1 – 66,9 hónap) gyomor-carcinoma esetén, 29,1 hónap (tartomány: 4,2 – 67,7 hónap) vékonybél-carcinoma esetén, és 19,4 hónap volt (tartomány: 1,1 – 60,8 hónap) epeúti-carcinoma esetén. A 40. táblázat a hatásossági mutatókat foglalja össze.

40. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-158 vizsgálatban

Végpont	Endometrium n = 83	Gyomor n = 51	Vékonybél n = 27	Epeúti n = 22
Objektív válaszarány (ORR)*				
ORR % (95%-os CI)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)
Teljes válasz	16%	14%	15%	14%
Részleges válasz	35%	24%	41%	27%
A válasz időtartama*				
Mediánérték hónapokban (tartomány)	NR (2,9; 60,4+)	NR (6,2; 63,0+)	NR (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
% ≥ 12 hónap időtartammal [#]	85%	90%	93%	89%
% ≥ 36 hónap időtartammal [#]	60%	81%	73%	42%

* A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

[#] A Kaplan–Meier-becslések alapján

+ A jelölt esetekben a betegség utolsó felméréseig a betegség nem progrediált

NR = nem került elérésre

Nyelőcső-carcinoma

KEYNOTE-590: korábban kezelést nem kapó, nyelőcső-carcinómában szenvedő betegek bevonásával végzett kontrollós vizsgálat

A kemoterápiával kombinált pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-590, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollós vizsgálatban értékelték, lokálisan előrehaladott nem reszekábilis, vagy metasztatizáló nyelőcső-carcinómában vagy a gastro-oesophagealis junctio (GEJ) területén kialakult (Siewert I-es típusú) carcinómában szenvedő betegeknél. A vizsgálatból kizárták az aktív autoimmun betegségben szenvedőket; azokat, akiknek egészségi állapotuk miatt immunszuppresszióra volt szükségük; vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult, bizonyítottan HER-2-pozitív adenocarcinómájuk volt. A randomizáció során a stratifikációt a tumor szövettana (laphámsejtes carcinoma vs. adenocarcinoma) a földrajzi régiók (Ázsia vs. Ázsián kívüli régiók), valamint az ECOG-teljesítménypontszám (0 vs. 1) alapján végezték el.

A betegeket (1:1 arányban) a következő kezelési csoportokba randomizálták:

- pembrolizumab 200 mg intravénásan, minden háromhetes kezelési ciklus 1. napján, minden háromhetes kezelési ciklus 1. napján adott 80 mg/m² ciszplatinnal kombinálva, legfeljebb hat cikluson keresztül, és naponta intravénásan adott 800 mg/m² 5-FU minden háromhetes kezelési ciklus 1–5. napján, vagy az 5-FU beadására vonatkozó helyi előírások szerint,
- placebo intravénásan, minden háromhetes kezelési ciklus 1. napján, minden háromhetes kezelési ciklus 1. napján adott 80 mg/m² ciszplatinnal kombinálva, legfeljebb hat cikluson keresztül, és naponta intravénásan adott 800 mg/m² 5-FU minden háromhetes kezelési ciklus 1–5. napján, vagy az 5-FU beadására vonatkozó helyi előírások szerint.

A pembrolizumabbal vagy kemoterápiával végzett kezelést elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumabra randomizált betegek kezelése a RECIST 1.1 verziója alapján első alkalommal meghatározott betegség progresszió után is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil maradt addig, míg a betegség progresszióját először igazoló radiológiai vizsgálat eredményét legalább 4 héttel később, az ismételt képalkotó eljárás meg nem erősítette. A tumorstátuszt 9 hetente értékelték.

A KEYNOTE-590 vizsgálatban a 749 beteg közül 383-nak (51%) volt olyan daganata, amely a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva CPS \geq 10 pontszám mellett expresszált PD-L1-et. A 383 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 63 év medián életkor (tartomány: 28–89 év); 41%-uk 65 éves vagy idősebb; 82%-uk férfi; 34%-uk fehér bőrű és 56%-uk ázsiai; 43%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, illetve 57%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1 volt. A betegek 93%-ánál a betegség M1 stádiumú volt. A tumor szövettana alapján a betegek 75%-ának volt laphámsejtes carcinómája és 25%-ának adenocarcinómája.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (overall survival – teljes túlélés) és a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés) volt, melyek értékelését a vizsgálóorvos a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója szerint, a laphámsejt-szövetben, a CPS \geq 10 pontszám, és az összes beteg vizsgálata alapján végezte el. A vizsgálat az OS és a PFS terén statisztikailag szignifikáns javulást igazolt az összes előre meghatározott vizsgálati populációban. A kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelésre randomizált betegekénél, a kemoterápiával összehasonlítva, az OS HR 0,73 volt (95%-os CI: 0,62–0,86), és a PFS HR 0,65 volt (95%-os CI: 0,55–0,76). A másodlagos hatásossági végpont mutatója az ORR (objective response rate – objektív válaszarány) és a válasz időtartama volt, a RECIST 1.1 verzióját alapul véve, a vizsgáló értékelése szerint. A 41. táblázat a legfontosabb hatásossági mutatókat foglalja össze az előre meghatározott analízis alapján azoknál a betegekénél, akiknél a daganat a KEYNOTE-590 vizsgálatban CPS \geq 10 pontszám mellett expresszált PD-L1-et, 13,5 hónap (medián érték, tartomány: 0,5–32,7 hónap) követési idő után megállapítva. A teljes túlélésre (OS) és a progressziómentes túlélésre (PFS) vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket a 33. és a 34. ábra mutatja.

41. táblázat: A kemoterápiával kombinált pembrolizumab hatásossági eredményei a KEYNOTE-590 vizsgálatban, PD-L1 expresszió (CPS \geq 10) mellett

Végpont	Pembrolizumab Ciszplatin kemoterápia 5-FU n = 186	Standard kezelés* n = 197
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediánérték hónapokban [†] (95%-os CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Relatív házár [‡] (95%-os CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
p-érték [§]	< 0,0001	
Progressziómentes túlélés (PFS)[¶]		
Eseményt mutató betegek száma (%)	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediánérték hónapokban [†] (95%-os CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Relatív házár [‡] (95%-os CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
p-érték [§]	< 0,0001	
Objektív válaszarány (ORR)[¶]		
ORR [§] % (95%-os CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Teljes válasz	5,9%	2,5%
Részleges válasz	45,2%	24,4%
p-érték [#]	< 0,0001	

Végpont	Pembrolizumab Ciszplatin kemoterápia 5-FU n = 186	Standard kezelés* n = 197
A válasz időtartama^{†,‡,§}		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
% ≥ 6 hónap időtartammal [†]	80,2%	47,7%
% ≥ 12 hónap időtartammal [†]	43,7%	23,2%
% ≥ 18 hónap időtartammal [†]	33,4%	10,4%

* Ciszplatin és 5-FU

† A Kaplan–Meier-becslések alapján

‡ A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

§ Egyoldalas p-érték a lograng próba alapján, földrajzi régió (Ázsia versus Ázsián kívüli régiók), a tumor szövettana (adenocarcinoma versus laphámsejtes carcinoma) és az ECOG-teljesítménypontszám (0 versus 1) szerint stratifikálva

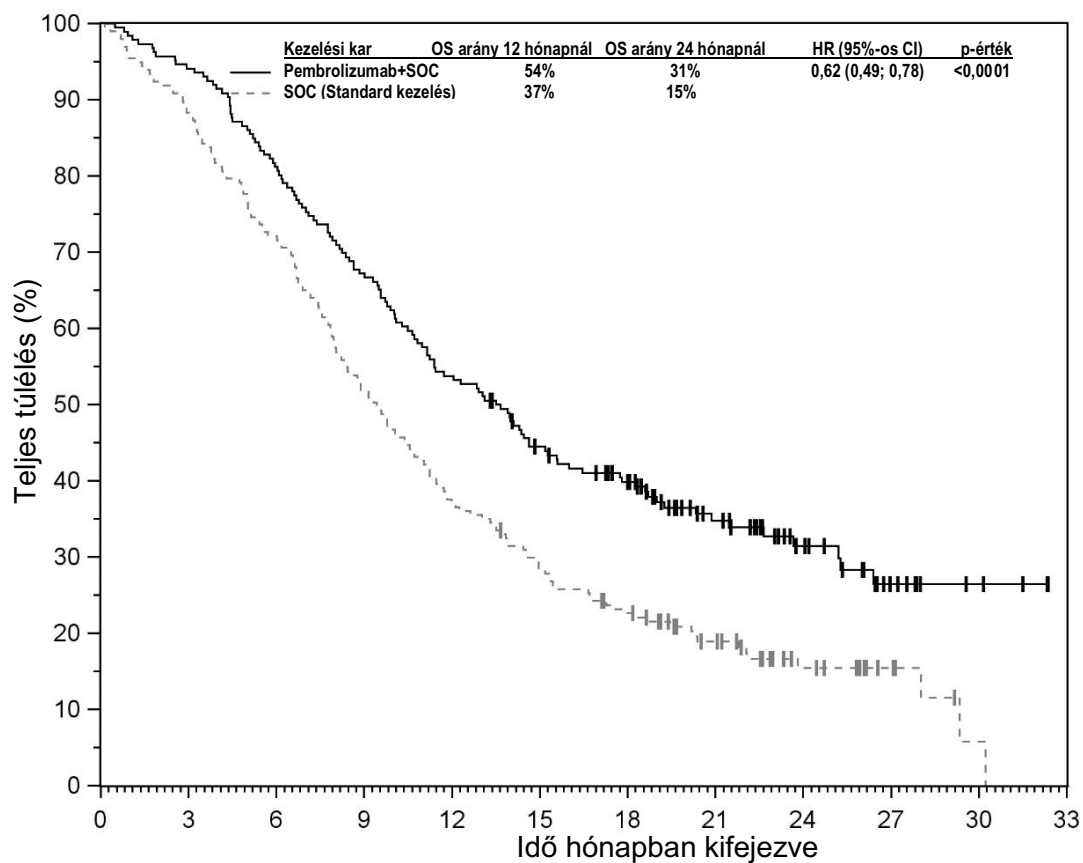
¶ A vizsgáló megállapítása alapján, a RECIST 1.1 verziója szerint

Egyoldalas teszt p-érték. H0: %-os különbség = 0 versus H1: %-os különbség > 0

‡ A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

Összesen 32, olyan 75 éves vagy annál idősebb beteget vontak be a KEYNOTE-590 vizsgálatba, akiknél a daganat CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszált PD-L1-et (18 beteget a kombinált pembrolizumab-csoportba, és 14 beteget a kontrollcsoportba). A kemoterápiával kombinált pembrolizumab hatásosságára vonatkozó adatok ebben a betegcsoportban túlságosan korlátozottak.

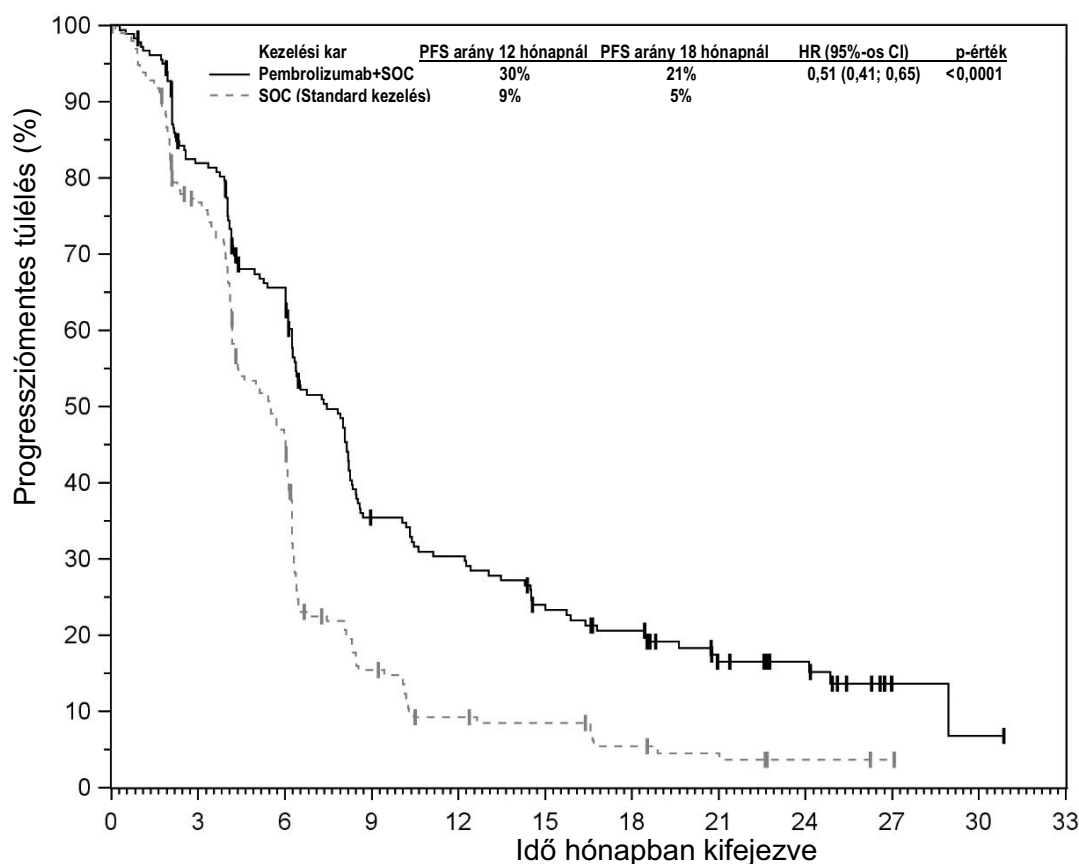
33. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-590 vizsgálatban, CPS ≥ 10 pontszám melletti PD-L1-expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab+SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0
SOC (standard kezelés)	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0

34. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-590 vizsgálatban, CPS ≥ 10 pontszám melletti PD-L1-expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab+SOC	186	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0
SOC (Standard kezelés)	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0

Tripla negatív emlőrák

KEYNOTE-522: Neoadjuváns és adjuváns kezelés kontrollos vizsgálata, olyan lokálisan előrehaladott, gyulladással vagy korai stádiumú tripla negatív emlőrákban szenvedő betegeknél, akiknél nagy a betegség kiújulásának kockázata

A neoadjuváns kezelésként adott, kemoterápiával kombinált pembrolizumab, majd a műtétet követően adjuváns kezelésként, monoterápiában adott pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-522, randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatban értékelték. Amennyiben indokolt volt, a betegek az adjuvánsként adott pembrolizumab- vagy placebokezelést megelőzően, vagy azzal egyidejűleg adjuváns sugárterápiát kaptak. A vizsgálat fő beválasztási kritériuma, a daganat PD-L1 expressziójától függetlenül, az olyan lokálisan előrehaladott, gyulladással vagy korai stádiumú tripla negatív emlőrák (TNBC) volt, aminél nagy a betegség kiújulásának kockázata (a daganat átmérője: > 1 cm, de ≤ 2 cm, nyirokcsomó-érintettség mellett, vagy a daganat átmérője > 2 cm, nyirokcsomó-érintettségtől függetlenül). Az aktív autoimmun betegségben szenvedők, akiknek a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, vagy az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A randomizáció során a betegeket a nyirokcsomó-érintettség (pozitív vs. negatív), a daganat mérete (T1/T2 vs. T3/T4), és a választott karboplatin-kezelés (3 hetente vs. hetente adott) alapján stratifikálták. A betegeket 2:1 arányban intravénás infúzióban adott pembrolizumab-kezelésre vagy placebo-ra randomizálták:

- Négy cikluson át, 3 hetente, az 1 – 4. kezelési ciklusok 1. napján, neoadjuvánsként adott 200 mg pembrolizumab vagy placebo, az alábbiakkal kombinálva:
 - Karboplatin
 - AUC: 5 mg/ml/perc, 3 hetente, az 1 – 4. kezelési ciklusok 1. napján **vagy** AUC: 1,5 mg/ml/perc, hetente, az 1 – 4. kezelési ciklusok 1., 8., és 15 napján **és**
 - Paklitaxel 80 mg/m² dózisban, hetente, az 1 – 4. kezelési ciklusok 1., 8., és 15 napján
- Ezt követően négy további ciklus, 3 hetente, az 5. – 8. kezelési ciklusok 1. napján, neoadjuvánsként adott 200 mg pembrolizumab vagy placebo, a következőkkel kombinálva:
 - Doxorubicin 60 mg/m² **vagy** epirubicin 90 mg/m² dózisban, 3 hetente, az 5. – 8. kezelési ciklusok 1. napján **és**
 - Ciklofoszfamid 600 mg/m² dózisban, 3 hetente, az 5. – 8. kezelési ciklusok 1. napján
- A műtétet követően 9 kezelési cikluson át, 3 hetente 200 mg, adjuvánsként adott pembrolizumabot vagy placebót alkalmaztak.

A pembrolizumab vagy placebo alkalmazását a kezelés befejezéséig (17 ciklus), a betegség definitív műtétet kizáró kiújulásáig, a betegség adjuváns szakaszban történő kiújulásáig, vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták.

Összesen 1174 beteget randomizáltak. A betegek kiindulási jellemzői közé tartozott: 49 év medián életkor (tartomány: 22–80 év); 11%-uk 65 éves vagy idősebb; 99,9%-uk nő; 64%-uk fehér bőrű, 20%-uk ázsiai, 5%-uk fekete bőrű és 2%-uk amerikai indián vagy alaszakai őslakos; 87%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, míg 13%-uknál 1; 56%-uk premenopauzális és 44%-uk posztmenopauzális státuszú volt; 7%-uknál az elsődleges tumor (T1) besorolású volt, 68%-uknál T2, 19%-uknál T3, és 7%-uknál T4; 49%-uknál a nyirokcsomó-érintettség 0 (N0) volt, 40%-uknál N1, 11%-uknál N2, és 0,2%-uknál N3; a betegek 1,4%-ának volt gyulladáscsökkentő emlőrákja; a betegek 75%-ánál a betegség összesítve II. stádiumú, és 25%-uknál III. stádiumú volt.

A kettős elsődleges hatásossági mutató a patológiai teljes válasz (pCR) aránya és az eseménymentes túlélés (*event-free survival*, EFS) volt. A pCR – definíciója alapján – az invazív tumor hiánya volt az emlőkben és a nyirokcsomókban (ypT0/Tis ypN0), melyet egy helyi, a kezelést nem ismerő patológus állapított meg, a definitív műtét ideje alatt. Az EFS-t úgy definiálták, mint a randomizáció idejétől számított időt addig, míg az alábbi események bármelyike először előfordult: a betegség definitív műtétet kizáró progressziója, lokális vagy távoli kiújulás, második primer malignitás vagy bármilyen okból bekövetkező halálozás. A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a pCR arányok közötti különbségek terén az előre meghatározott elsődleges analízis során (n = 602), a pCR arány 64,8% (95%-os CI: 59,9%; 69,5%) volt a pembrolizumab-karon, és 51,2% (95%-os CI: 44,1%; 58,3%) volt a placebo-karon, a kezelések közötti különbség 13,6% (95%-os CI: 5,4%; 21,8%; p-érték: 0,00055) volt. A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az EFS terén is, az előre meghatározott analízis során. Az egyik másodlagos hatásossági mutató a teljes túlélés (*overall survival*, OS) volt. Az EFS analízis idején az OS eredményeket még nem lehetett feldolgozhatónak tekinteni (a végleges analízishez szükséges eseményeknek csak 45%-a állt rendelkezésre). Az előre meghatározott interim analízis során az összes betegre számított medián követési idő 37,8 hónap volt (tartomány: 2,7 – 48 hónap) volt. A 42. táblázat az előre meghatározott analízisek legfontosabb hatásossági mutatóit összegzi. A 35. és a 36. ábra az EFS-re és az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbét mutatja.

42. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-522 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab kemoterápiával kombinálva/Pembrolizumab	Placebo kemoterápiával kombinálva/Placebo
Patológiai teljes válasz (pCR) (ypT0/Tis ypN0)*	n = 669	n = 333
pCR-t mutató betegek száma	428	182
pCR arány (%) (95%-os CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Becsült különbség a kezelések között (%) (95%-os CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
p-érték‡	0,00221	
Eseménymentes túlélés (EFS)§	n = 784	n = 390
Eseményt mutató betegek száma (%)	123 (15,7%)	93 (23,8%)
EFS arány 24 hónapnál (95%-os CI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Relatív házárd (95%-os CI)¶	0,63 (0,48; 0,82)	
p-érték#	0,00031	
Teljes túlélés (OS)ᵑ		
Eseményt mutató betegek száma (%)	80 (10,2%)	55 (14,1%)
OS arány 24 hónapnál (95%-os CI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Relatív házárd (95%-os CI)¶	0,72 (0,51; 1,02)	

* Az előre meghatározott pCR végleges analízis alapján (0,0028-as szignifikanciaszinttel összehasonlítva)

† A Miettinen és Nurminen módszer alapján, a nyirokcsomó-érintettség, a daganat mérete, és a választott karboplatin-kezelés alapján stratifikálva

‡ Egyoldalas p-érték teszteléshez. H0: %-os különbség = 0 versus H1: %-os különbség > 0

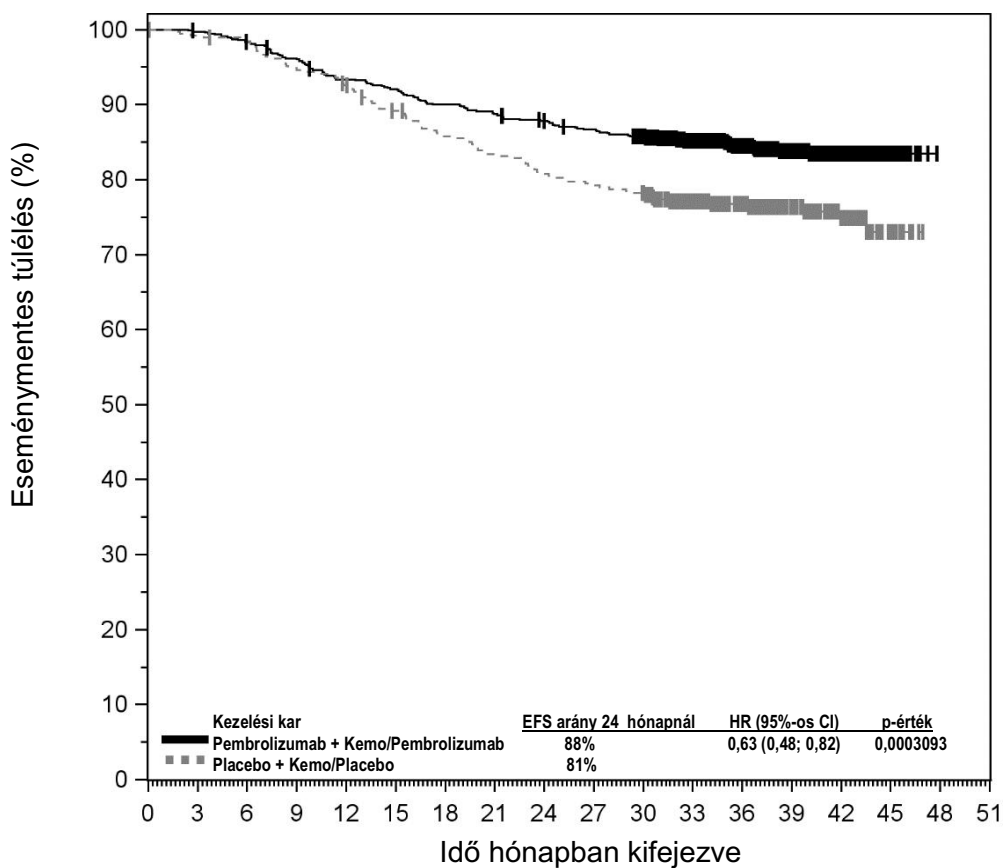
§ Az előre meghatározott EFS interim analízis alapján (0,0052-es szignifikanciaszinttel összehasonlítva)

¶ A Cox regressziós modell alapján, a kötött események korrigálására az Efron-módszert alkalmazva, amelyben a kezelés a kovariáns tényező, a nyirokcsomó-érintettség, a daganat mérete, és a választott karboplatin-kezelés alapján stratifikálva

Egyoldalas p-érték a lograng próba alapján, a nyirokcsomó-érintettség, a daganat mérete, és a választott karboplatin-kezelés alapján stratifikálva

ᵑ Az interim analízis OS eredményei nem érték el a statisztikai szignifikanciát jelző, előre meghatározott, 0,00085861-es hatásossági határértéket.

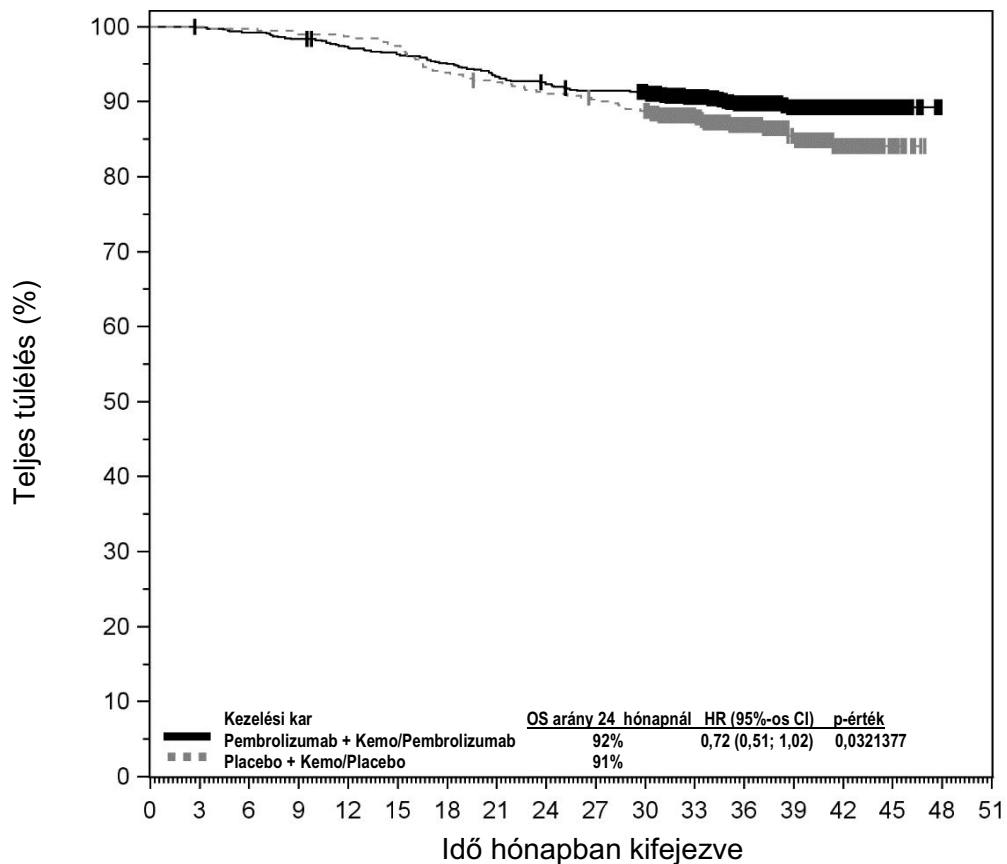
35. ábra: Kezelési karonkénti eseménymentes túlélés (EFS) Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-522 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

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

36. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-522 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab + Kemo/Pembrolizumab	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Placebo + Kemo/Placebo	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

KEYNOTE-355: a metasztatikus betegség kezelésére korábban terápiát nem kapott, TNBC-ben szenvedő betegeknek végzett kombinációs kezelés kontrollos vizsgálata

A paklitaxellel, nab-paklitaxellel vagy gemcitabinnal és karboplatinval kombinációban adott pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-355 randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos vizsgálatban tanulmányozták. A fő beválasztási kritérium a daganat PD-L1 expressziójától függetlenül a lokálisan kiújuló nem reszekábilis vagy metasztatizáló TNBC fennállása volt, amelyet az előrehaladott stádiumban kemoterápiával korábban nem kezeltek. Az aktív autoimmun betegségben szenvedők, akiknek a kezelést megelőző két éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, vagy az immunszuppressziót igénylő betegségekben szenvedő betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A randomizáció során a betegeket a kemoterápiás kezelés (paklitaxel vagy nab-paklitaxel vs. gemcitabin és karboplatin), a daganat PD-L1-expressziója (CPS \geq 1 vs. CPS < 1), és a neoadjuvánsként korábban adott, ugyanabba a kemoterápiás gyógyszercsoportba tartozó gyógyszer (igen vs. nem) alapján stratifikálták. A betegeket 2:1 arányban az alábbi, intravénás infúziós kezelési karok egyikébe randomizálták:

- 3 hetes ciklusok 1. napján adott 200 mg pembrolizumab, kombinációban a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján adott 100 mg/m² nab-paklitaxellel, vagy a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján adott 90 mg/m² paklitaxellel, vagy a 21 napos ciklusok 1. és 8. napján adott 1000 mg/m² gemcitabinnal és 2 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított dózissal karboplatinval;

- 3 hetes ciklusok 1. napján adott placebo, kombinációban a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján adott 100 mg/m² nab-paklitaxellel, vagy a 28 napos ciklusok 1., 8. és 15. napján adott 90 mg/m² paklitaxellel, vagy a 21 napos ciklusok 1. és a 8. napon adott 1000 mg/m² gemcitabinnal és 2 mg/ml/perc AUC célértékre kiszámított dózisu karboplatinnal.

A kemoterápiával kombinált pembrolizumabbal vagy placebóval történő kezelést a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján, a betegség vizsgáló által megállapított progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A kemoterápia a kezelési protokoll szerint folytatódhatott. A pembrolizumab alkalmazása a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió túl is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A tumorstátust a 8., 16. és 24. héten, majd ezt követően az első évben 9 hetente, később pedig 12 hetente értékelték.

A KEYNOTE-355 vizsgálat 847 betege közül 636-nak (75%) volt olyan daganata, ami a PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kittel meghatározva, CPS \geq 1 pontszám mellett expresszált PD-L1-et, és 323-nak (38%) volt olyan daganata, ami CPS \geq 10 pontszám mellett expresszált PD-L1-et. A 323, CPS \geq 10 pontszám mellett PD-L1-et expresszáló daganattal rendelkező beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 53 év medián életkor (tartomány: 22–83 év); 20%-uk legalább 65 éves; 100%-uk nő; 69%-uk fehér bőrű, 20%-uk ázsiai, és 5%-uk fekete bőrű; 61%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, és 39%-uknál 1; 67%-uk posztmenopauzális korú; 3%-uknál szerepelt a kórtörténetben agyi metasztázis; és 20%-uknál a betegségmentes periódus < 12 hónapig tartott.

A két elsődleges hatásossági végpont a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés) és az OS (*overall survival* – teljes túlélés) volt, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági mutató az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány) és a válasz időtartama volt, a BICR megállapítása szerint, a RECIST 1.1 verziója alapján. A vizsgálat az előre meghatározott interim analízis alapján statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a PFS terén (HR 0,65; 95%-os CI: 0,49; 0,86; p-érték 0,0012), és a végső analízis alapján az OS terén azoknál a kemoterápiával kombinált pembrolizumab-karra randomizált betegeknél, akiknél a daganat CPS \geq 10 pontszám mellett expresszált PD-L1-et, a placebóval kombinált kemoterápiás kezeléssel összehasonlítva. A 43. táblázat a legfontosabb hatásossági eredményeket foglalja össze, a 37. és a 38. ábra pedig a PFS-re és az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket mutatja a végső analízis alapján, 20,2 hónapos medián követési idő (tartomány: 0,3–53,1 hónap) után azoknál a betegeknél, akiknél a daganat CPS \geq 10 pontszám mellett expresszált PD-L1-et.

43. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-355 vizsgálat betegeinél CPS \geq 10 pontszám mellett

Végpont	Pembrolizumab kemoterápiával kombinálva* n = 220	Placebo kemoterápiával kombinálva* n = 103
Progressziómentes túlélés (PFS)[†]		
Eseményt mutató betegek száma (%)	144 (65%)	81 (79%)
Relatív hazard [‡] (95%-os CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
p-érték [§]	0,0018	
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)

Végpont	Pembrolizumab kemoterápiával kombinálva* n = 220	Placebo kemoterápiával kombinálva* n = 103
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	155 (70%)	84 (82%)
Relatív hazárd [‡] (95%-os CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
p-érték [†]	0,0093	
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Objektív válaszarány (ORR)[†]		
ORR % (95%-os CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Teljes válasz	17%	14%
Részleges válasz	35%	27%
A válasz időtartama[†]		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
% ≥ 6 hónap időtartammal [#]	82%	60%
% ≥ 12 hónap időtartammal [#]	56%	38%

* Kemoterápia: paklitaxel, nab-paklitaxel, vagy gemcitabin és karboplatin

† Az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékeléssel (BICR, *blinded independent central review*) megállapítva a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján

‡ A Cox regressziós modell alapján, a kötött események korrigálására az Efron-módszert alkalmazva, amelyben a kezelés a kovariáns tényező, a vizsgálatban alkalmazott kemoterápia (taxán vs. gemcitabin és karboplatin) és a neoadjuvánsként korábban adott, ugyanabba a kemoterápiás gyógyszercsoportba tartozó gyógyszer (igen vs. nem) alapján stratifikálva

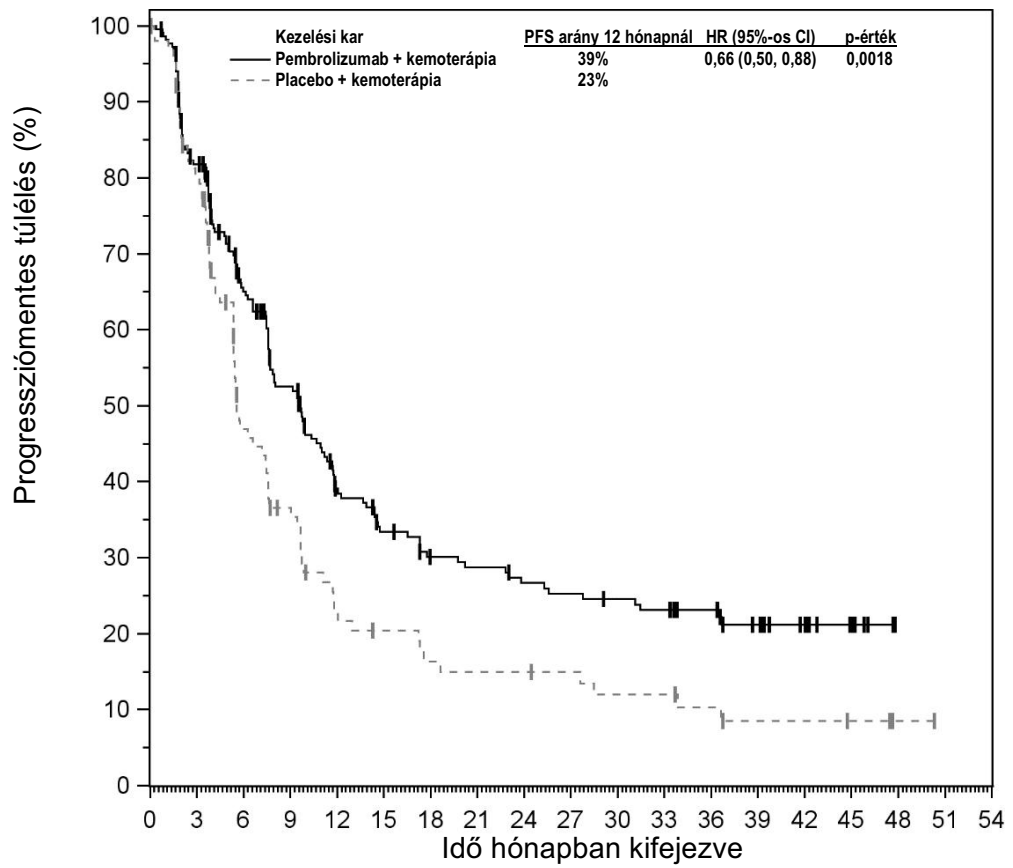
§ Nominális p-érték a lograng-próba alapján, a vizsgálatban alkalmazott kemoterápia (taxán vs. gemcitabin és karboplatin) és a neoadjuvánsként korábban adott, ugyanabba a kemoterápiás gyógyszercsoportba tartozó gyógyszer (igen vs. nem) alapján. A PFS-re vonatkozó (19,2 hónapos medián követési idő), előre meghatározott interim analízis statisztikailag szignifikánsan jobb eredményt mutatott a PFS terén a pembrolizumab/kemoterápia mellett a placebo/kemoterápiával összehasonlítva (p-érték 0,0012).

† Egyoldalas p-érték a lograng-próba alapján, a vizsgálatban alkalmazott kemoterápia (taxán vs. gemcitabin és karboplatin) és a neoadjuvánsként korábban adott, ugyanabba a kemoterápiás gyógyszercsoportba tartozó gyógyszer (igen vs. nem) alapján. Az OS eredmények elérték a statisztikai szignifikanciát jelző, előre meghatározott 0,0113-as hatásossági értéket.

A cenzorált adatokra vonatkozóan, a product-limit módszer (Kaplan–Meier eljárás) alapján

+ A jelölt esetekben a betegség utolsó felméréseig a betegség nem progrediált

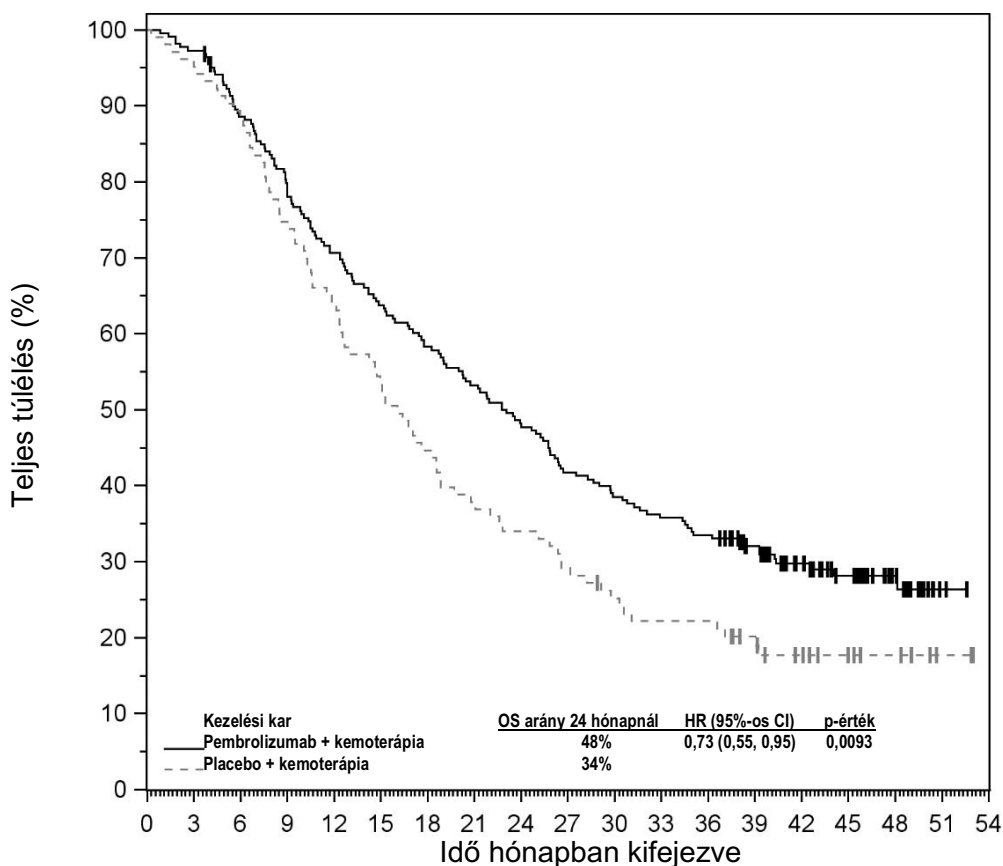
37. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-355 vizsgálatban, CPS ≥ 10 pontszám melletti PD-L1-expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma
 Pembrolizumab + kemoterápia
 Placebo + kemoterápia

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

38. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-355 vizsgálatban, CPS ≥ 10 pontszám melletti PD-L1-expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma
 Pembrolizumab + kemoterápia
 Placebo + kemoterápia

220	214	193	171	154	139	127	116	105	91	84	78	73	59	43	31	17	2	0
103	98	91	77	66	55	46	39	35	30	25	22	22	17	12	8	6	2	0

Endometrium-carcinoma

KEYNOTE-775: korábban szisztémás kemoterápiával kezelt, előrehaladott endometrium-carcinomában (EC) szenvedő betegeknél kombinált terápiával végzett kontrollos vizsgálat

A lenvatinibbel kombinált pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-775 vizsgálatban értékelték, ami egy randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálat, melyet előrehaladott EC-ban szenvedő betegekkel végeztek, akik korábban legalább egy platina-alapú kemoterápiás kezelést kaptak bármilyen protokoll szerint, akár neoadjuvánsként vagy adjuvánsként is adva. A résztvevők összesen legfeljebb 2 platina alapú terápiát kaphattak, amennyiben az egyiket a neoadjuváns vagy az adjuváns kezelés részeként adták. A vizsgálatból kizárták az endometrium sarcomában, carcinosarcomában, előzetesen már fennálló ≥ 3 . fokozatú fistulában, nem kontrollált magas vérnyomásban ($> 150/90$ Hgmm) szenvedőket, a jelentős cardiovascularis károsodásban szenvedő, vagy az előző 12 hónapban ilyen eseményen átesett betegeket, valamint azokat, akik aktív autoimmun betegségben vagy immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedtek. A randomizáció során a stratifikálást az MMR státusz (MMR-d [mismatch repair deficiens] vagy MMR-p [mismatch repair proficiens]) alapján, validált IHC vizsgálattal végezték el. Az MMR-p strátumot tovább stratifikálták az ECOG-teljesítménypontszám, a földrajzi régió és a korábbi medencei sugárkezelés alapján. A betegeket (1:1 arányban), az alábbi kezelési karok egyikébe randomizálták:

- 3 hetente 200 mg, intravénásan adott pembrolizumab, naponta egyszer 20 mg, szájon át adott lenvatinibbel kombinációban.
- a vizsgáló döntése alapján 3 hetente 60 mg/m² doxorubicin, vagy hetente 80 mg/m² paklitaxel, 3 hét kezelés/1 hét kezelésmentes időszak mellett.

A pembrolizumab és lenvatinib-kezelést az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) által, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján meghatározott betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, vagy a pembrolizumab esetén legfeljebb 24 hónapig folytatták. A vizsgálati kezelés a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió után is folytatódhatott, ha a vizsgáló megítélése szerint a beteg számára a kezelés klinikai szempontból előnyökkel járt, és a beteg a kezelést tolerálta. A pembrolizumabot és lenvatinibet kapó betegek közül összesen 121/411 (29%) kapott folytatólagosan, a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió után is vizsgálati kezelést. A progresszió után folytatott kezelés medián időtartama 2,8 hónap volt. A tumorstátuszt 8 hetente értékelték.

A vizsgálatba összesen 827 beteget vontak be és randomizáltak a lenvatinibbel kombinált pembrolizumab-karra (n = 411), valamint a vizsgáló döntése alapján a doxorubicin (n = 306) vagy paklitaxel (n = 110) karra. E betegek kiindulási jellemzői közé tartozott: 65 év medián életkor (tartomány: 30 – 86 év); 50%-uk 65 éves vagy idősebb; 61%-uk fehér bőrű, 21%-uk ázsiai és 4%-uk fekete bőrű; 59%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, míg 41%-uknál 1, és 84%-uknál a tumorstátusz MMR-p, míg 16%-uknál MMR-d besorolása volt. A szövettani altípusok az endometrioid carcinoma (60%), a szerózus (26%), a világossejtes carcinoma (6%), a vegyes típusú (5%) és az egyéb típusú (3%) voltak. Ezen 827 beteg mindegyike kapott korábban szisztémás kezelést EC-ra: 69%-uk egy, 28%-uk kettő, és 3%-uk három vagy ennél több szisztémás kezelésben részesült korábban. A betegek 37%-a kapott korábban kizárólag neoadjuváns vagy adjuváns kezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*Progression Free Survival* – progressziómentes túlélés) volt, melyet az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) állapított meg a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A másodlagos hatásossági végpont mutatói közé tartozott az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány), melyet a BICR állapított meg a RECIST 1.1 verziója alapján. Az előre meghatározott interim analízisben, melynek medián követési ideje 11,4 hónap (tartomány: 0,3 – 26,9 hónap) volt, a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és a PFS terén. Az előre meghatározott végső OS analízist, melynek az interim analízistől számított további követési ideje hozzávetőleg 16 hónap volt (összességében 14,7 hónapos medián követési idő [tartomány: 0,3 – 43,0 hónap]) multiplicitásra igazítás nélkül folytatták le. Az egyes MMR alcsoportokban megfigyelt hatásossági eredmények konzisztensek voltak az összesített vizsgálati eredményekkel. Az interim analízis PFS, ORR és a válasz időtartamára vonatkozó eredményeit, valamint a végső analízis OS eredményeit a 44. táblázat, a végleges analízis OS-re és az interim analízis PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier görbéit pedig a 39. és a 40. ábra foglalja össze.

44. táblázat: A KEYNOTE-775 vizsgálat hatásossági eredményei

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente lenvatinib n = 411	Kemoterápia* n = 416
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	276 (67%)	329 (79%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Relatív hazárd [†] (95%-os CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
p-érték ^p	< 0,0001	

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente lenvatinib n = 411	Kemoterápia* n = 416
Progressziómentes túlélés (PFS)^β		
Eseményt mutató betegek száma (%)	281 (68%)	286 (69%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
p-érték‡	< 0,0001	
Objektív válaszarány (ORR)^β		
ORR§ % (95%-os CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Teljes válasz	7%	3%
Részleges válasz	25%	12%
p-érték¶	< 0,0001	
A válasz időtartama^β		
Mediánérték hónapokban [#] (tartomány)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doxorubicin vagy paklitaxel

† A stratifikált Cox-regressziós modell alapján

β Egyoldalas nominális p-érték a végső analízisben, a stratifikált lograng-próba alapján. Az OS-re vonatkozó, 11,4 hónapos (tartomány: 0,3–26,9 hónap) medián követési idő melletti, előre meghatározott interim analízis statisztikailag szignifikánsan jobb eredményt mutatott az OS terén a pembrolizumab és lenvatinib kombináció mellett a kemoterápiával összehasonlítva (HR: 0,62 [95%-os CI: 0,51; 0,75] p-érték < 0,0001).

β Az előre meghatározott interim analízis alapján

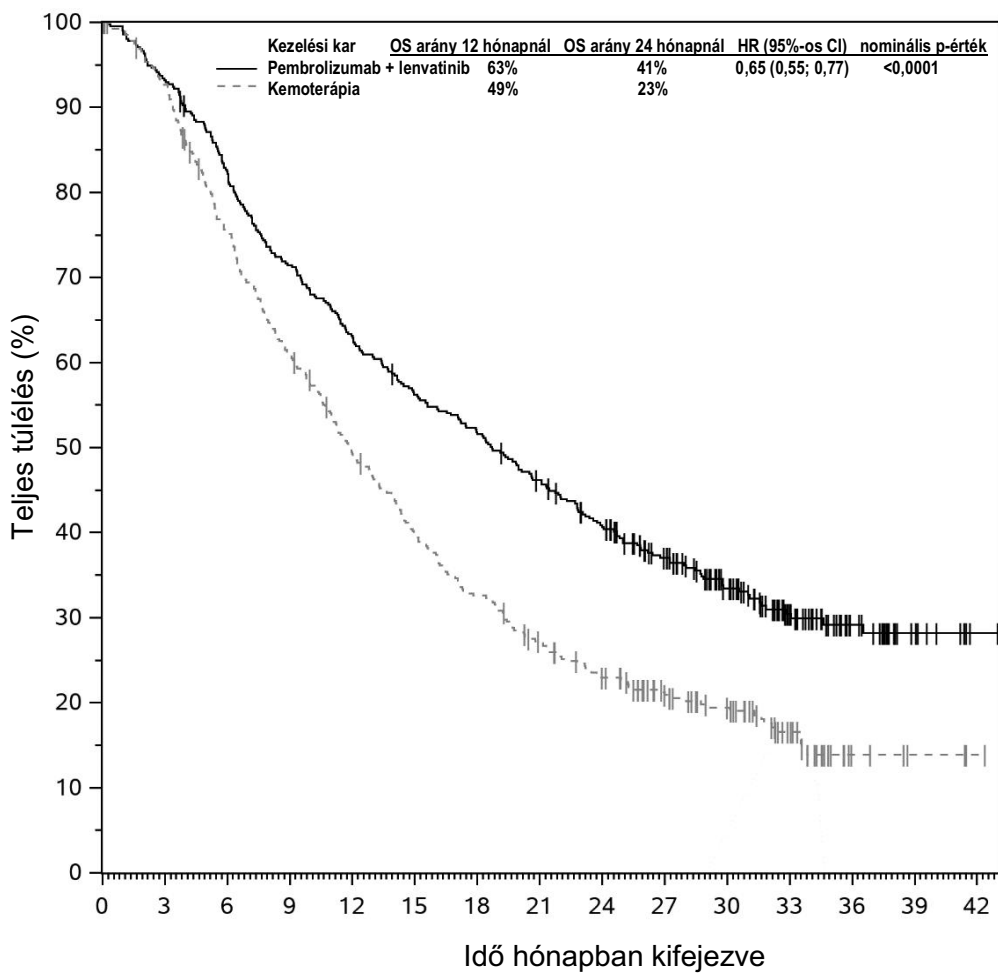
‡ Egyoldalas p-érték a stratifikált lograng-próba alapján

§ Válasz: A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

¶ A Miettinen és Nurminen módszer alapján, az MMR státusz, az ECOG- teljesítménypontszám, a földrajzi régió, és a korábbi medencei sugárkezelés alapján stratifikálva

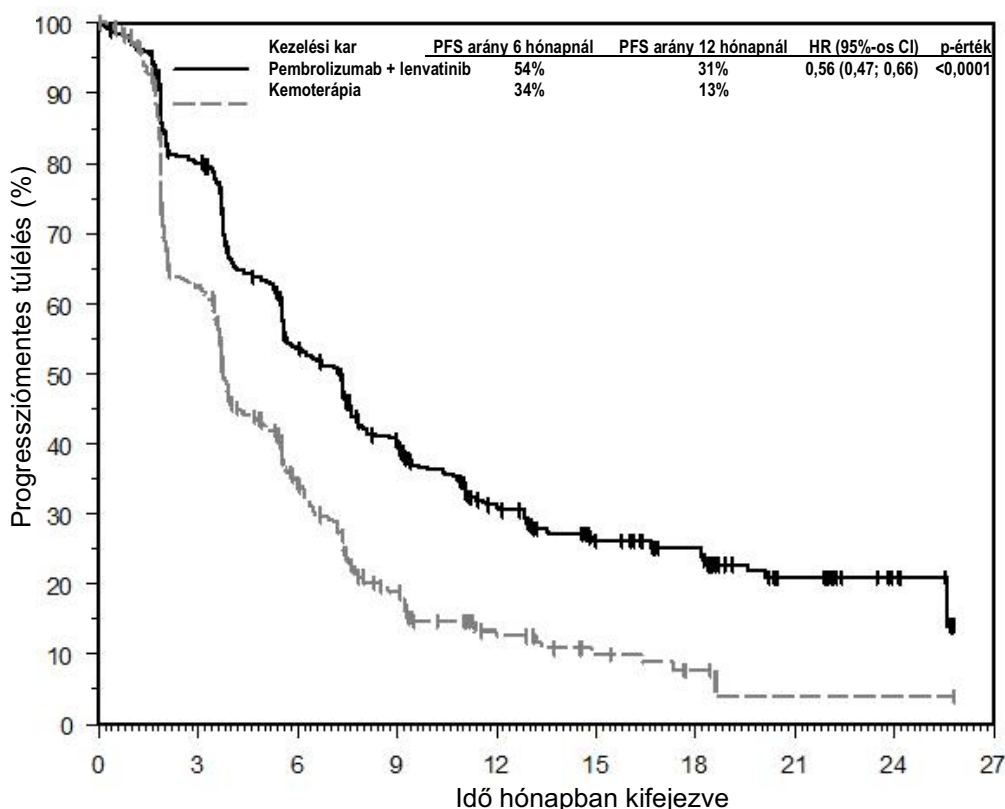
A Kaplan–Meier-bebecslések alapján

39. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-775 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve														
Pembrolizumab + lenvatinib	411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Kemoterápia	416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

40. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-775 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

Pembrolizumab + lenvatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Kemoterápia:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Cervix carcinoma

KEYNOTE-826: Perzisztens, kiújuló vagy metasztatizáló cervix carcinomában szenvedő betegeknél végzett kontrolllos, kombinált terápiais vizsgálat

A bevacizumabbal vagy anélkül adott, paklitaxellel és ciszplatinnal vagy paklitaxellel és karboplatinval kombinált pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-826 vizsgálatban értékelték, ami egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrolllos vizsgálat volt, amelybe 617, perzisztens, kiújuló vagy első vonalbeli, metasztatizáló cervix carcinomában szenvedő beteget vontak be, akiket a radioszenzitizáló ágensként történő egyidejű alkalmazás kivételével korábban nem kezeltek kemoterápiával. A betegeket a tumor PD-L1-et expresszáló státuszától függetlenül vonták be a vizsgálatba. A vizsgálatba nem voltak bevonhatóak azok az autoimmun betegségben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük, vagy akik immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedtek. A randomizáció stratifikálása a kiindulási diagnózisakor fennálló metasztatikus státusz, a vizsgálónak a bevacizumab alkalmazására vonatkozó döntése, és a PD-L1 státusz (CPS < 1 vs. CPS 1 – < 10 vs. CPS ≥ 10) alapján történt. A betegeket (1:1 arányban) az alábbi két kezelési csoport egyikébe randomizálták:

- 1. kezelési csoport: 200 mg pembrolizumab plusz kemoterápia bevacizumabbal vagy anélkül
- 2. kezelési csoport: placebo plusz kemoterápia bevacizumabbal vagy anélkül

A randomizációt megelőzően a vizsgálóorvos az alábbi négy kezelési terv egyikét választotta ki:

1. Paklitaxel 175 mg/m² + ciszplatin 50 mg/m²
2. Paklitaxel 175 mg/m² + ciszplatin 50 mg/m² + bevacizumab 15 mg/ttkg
3. Paklitaxel 175 mg/m² + karboplatin AUC 5 mg/ml/perc
4. Paklitaxel 175 mg/m² + karboplatin AUC 5 mg/ml/perc + bevacizumab 15 mg/ttkg

Minden vizsgálati gyógyszert intravénás infúzió formájában adták be. A vizsgálati gyógyszereket a 3 hetes kezelési ciklusok 1. napján adták be. A ciszplatint a 3 hetes kezelési ciklusok 2. napján is be lehetett adni. A bevacizumab alkalmazására vonatkozó döntést a randomizációt megelőzően a vizsgálóorvos hozta meg. A pembrolizumabmal történő kezelést a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján definiált progresszióig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A pembrolizumab alkalmazása a RECIST szerint meghatározott betegség progresszió után is folytatódhatott, ha a beteg állapota klinikailag stabil volt, és a vizsgáló megítélése szerint klinikai szempontból előnyökkel járt számára a kezelés. A tumorstátuszt a 9. héten, ezt követően az első évben 9 hetente, utána pedig 12 hetente értékelték.

A 617 bevont betegből 548-nál (89%) a daganat CPS ≥ 1 mellett expresszált PD-L1-et, a PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kittel meghatározva. Az 548 bevont beteg közül, akiknél a daganat PD-L1-et expresszált, 273 beteget randomizáltak a bevacizumabmal vagy anélkül alkalmazott, kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelésre, és 275 beteget randomizáltak a bevacizumabmal vagy anélkül alkalmazott, kemoterápiával kombinált placebo-kezelésre. Az 548 beteg kiindulási jellemzői közé tartozott: 51 év medián életkor (tartomány: 22–82 év); 16%-uk 65 éves vagy idősebb; 59%-uk fehér bőrű, 18%-uk ázsiai, és 1%-uk fekete bőrű; 37%-uk hispán vagy latin-amerikai származású, 56%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, és 43%-uknál 1 volt; a betegek 63%-a kapott vizsgálati kezelésként bevacizumabot; 21%-uknál állt fenn adenocarcinoma, és 5%-uknál mutatott a szövettan adenosquamosus carcinomát; a távoli metasztázis mellett vagy anélkül fennálló, perzisztens vagy kiújuló betegségben szenvedők 39%-a részesült korábban kemoradiációs kezelésben, és 17%-uk részesült kemoradiációs és műtéti kezelésben.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) és a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés) volt, a vizsgáló megállapítása alapján, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója szerint. A másodlagos hatásossági végpont mutatói az objektív válaszarány (ORR, *objective response rate*) és a válasz időtartama voltak a vizsgáló megállapítása alapján, a RECIST 1.1 verziója szerint. Az előre meghatározott interim analízis során a vizsgálat az OS (HR 0,64; 95%-os CI: 0,50; 0,81; p-érték = 0,0001) és a PFS (HR 0,62; 95%-os CI: 0,50; 0,77; p-érték 0,0001) terén a bevacizumabmal vagy anélkül alkalmazott, placebóval kombinált kemoterápiával összehasonlítva, a bevacizumabmal vagy anélkül alkalmazott, kemoterápiával kombinált pembrolizumab-kezelésre randomizált betegek azon csoportjában, akiknél a daganat CPS ≥ 1 mellett expresszált PD-L1-et, statisztikailag szignifikáns javulást igazolt. A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS és PFS terén a teljes populációban is. A 45. táblázat a legfontosabb hatásossági eredményeket foglalja össze a KEYNOTE-826 vizsgálat azon betegeinél, akiknél a daganat CPS ≥ 1 mellett expresszált PD-L1-et, a 21,3 hónapos medián követési idő melletti végleges analízis alapján. A végleges analízis szerinti OS-re és a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket a 41. és a 42. ábra mutatja.

45. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-826 vizsgálatban, PD-L1-expresszió (CPS \geq 1) mellett

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente plusz kemoterápia* bevacizumabbal vagy anélkül n = 273	Placebo plusz kemoterápia* bevacizumabbal vagy anélkül n = 275
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	153 (56%)	201 (73%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
p-érték‡	< 0,0001	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	171 (63%)	220 (80%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
p-érték‡	< 0,0001	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR¶% (95%-os CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Teljes válasz	26%	15%
Részleges válasz	43%	36%
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
% \geq 12 hónap időtartammal#	56	45
% \geq 24 hónap időtartammal#	48	30

* Kemoterápia (paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxel és karboplatin)

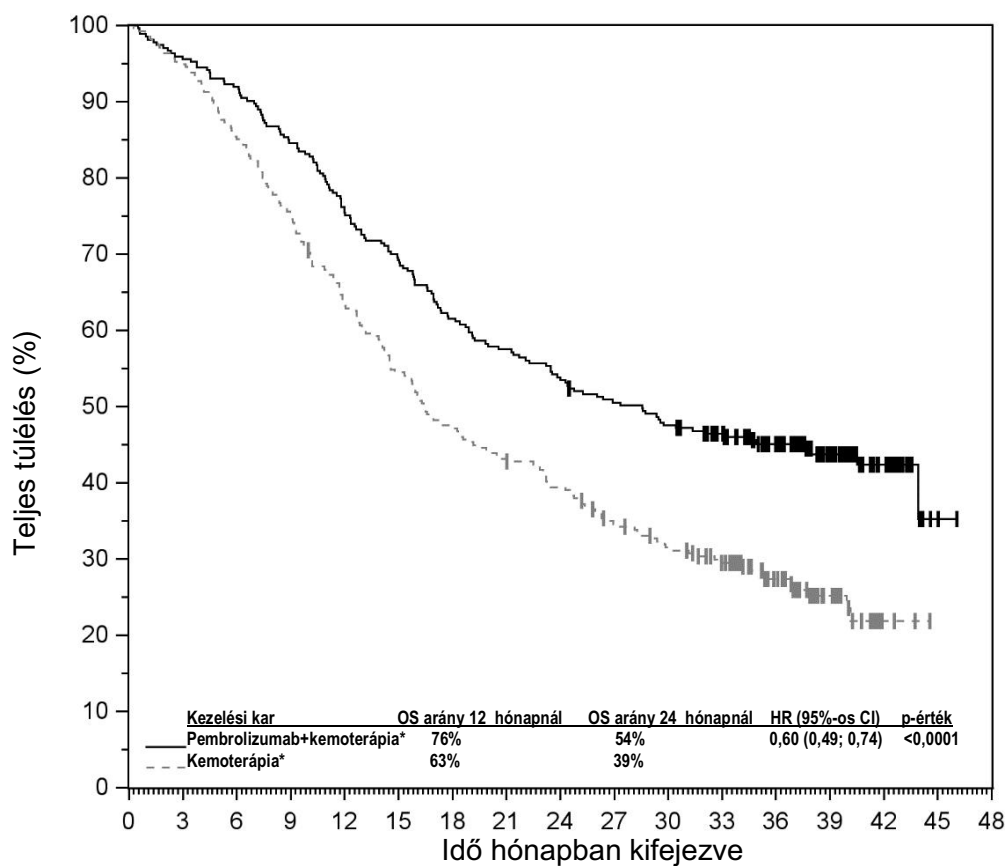
† A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

‡ Nominális p-érték, a stratifikált log-rank próba alapján

¶ Válasz: A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

A Kaplan-Meier-bebecslések alapján

41. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-826 vizsgálatban, (CPS ≥ 1) PD-L1-expresszió mellett

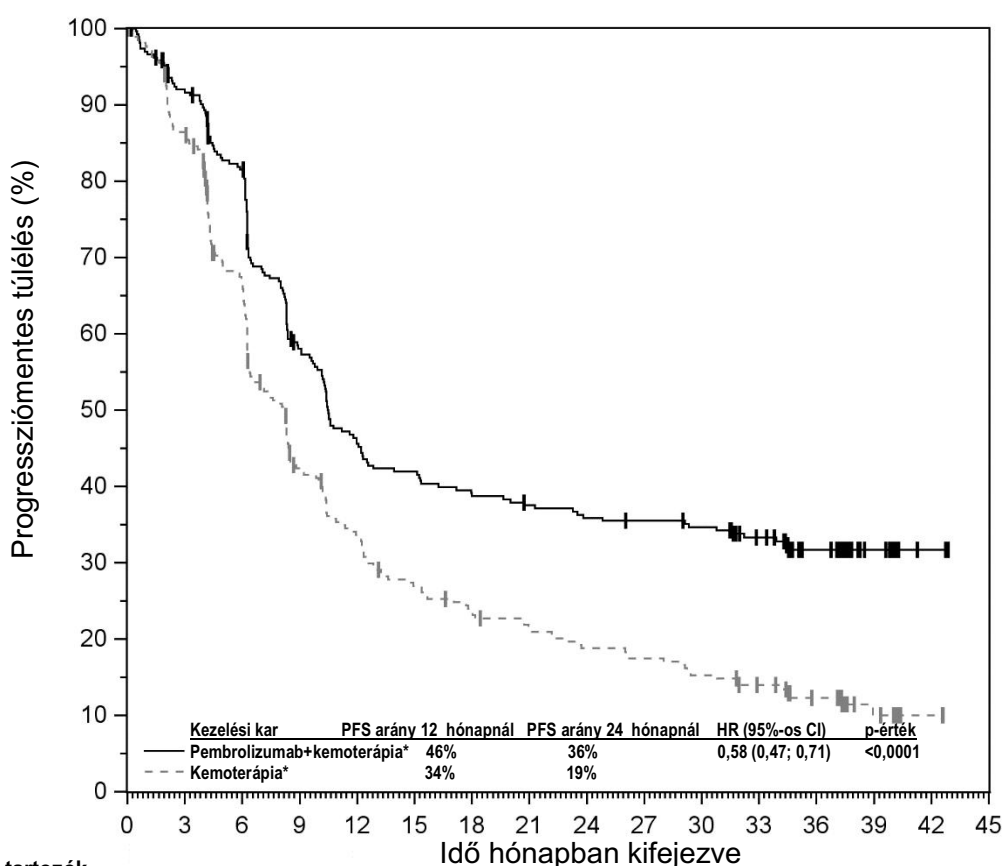


Kockázati csoportba tartozók száma

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

* Kemoterápia (paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxel és karboplatin) bevacizumabbal vagy anélkül

42. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-826 vizsgálatban, (CPS \geq 1) PD-L1-expresszió mellett



Kockázati csoportba tartozók száma

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

* Kemoterápia (paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxel és karboplatin) bevacizumabbal vagy anélkül

A gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio (GEJ) területén kialakult adenocarcinoma KEYNOTE-811: korábban kezelést nem kapó, lokálisan előrehaladott nem reszekábilis vagy metasztatizáló, HER-2-pozitív, a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio területén kialakult adenocarcinómában szenvedő betegek bevonásával, kombinált kezelés mellett végzett kontrollós vizsgálat

A trasztuzumabbal és fluoropirimidinnel, valamint platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-811, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollós vizsgálatban értékelték, amibe a PD-L1 expressziós státusztól függetlenül 698 olyan előrehaladott, HER-2-pozitív, a gyomor vagy a GEJ területén kialakult adenocarcinómában szenvedő beteget vontak be, akik metasztatizáló betegség kezelésére korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A vizsgálatból kizárták az olyan autoimmun betegségben szenvedőket, akiknek a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, valamint azokat, akiknek egészségi állapotuk miatt immunszuppresszióra volt szükségük.

A randomizáció során a stratifikációt a PD-L1-expresszió (CPS \geq 1 vagy $<$ 1), a kemoterápiás kezelés (5-FU és ciszplatin [FP] vagy kapecitabin és oxaliplatin [CAPOX]), valamint a földrajzi régió (Európa/Izrael/Észak-Amerika/Ausztrália, Ázsia vagy a világ többi része) alapján végezték. A betegeket (1:1 arányban) a következő kezelési karok valamelyikébe randomizálták, melyekben az oralisan adott kapecitabin kivételével minden vizsgálati készítményt intravénás infúzióban, 3 hetes kezelési ciklusonként adták be:

- 200 mg pembrolizumab, az első infúzióban 8 mg/ttkg, majd a következő ciklusokban 6 mg/ttkg trasztuzumabbal kombinálva, valamint a vizsgáló döntése alapján adott kombinált kemoterápia: legfeljebb 6 cikluson keresztül adott 80 mg/m² ciszplatin és

- 5 napon keresztül napi 800 mg/m² 5-FU (FP) vagy legfeljebb 6–8 cikluson keresztül adott 130 mg/m² oxaliplatin és 14 napig naponta kétszer 1000 mg/m² kapecitabin (CAPOX). A pembrolizumabot a trasztuzumab és a kemoterápia előtt adták be, a ciklusok 1. napján.
- placebo, az első infúzióban 8 mg/ttkg, majd a következő ciklusokban 6 mg/ttkg trasztuzumabbal kombinálva, valamint a vizsgáló döntése alapján adott kombinált kemoterápia: legfeljebb 6 cikluson keresztül adott 80 mg/m² ciszplatin és 5 napon keresztül napi 800 mg/m² 5-FU (FP) vagy legfeljebb 6–8 cikluson keresztül adott 130 mg/m² oxaliplatin és 14 napig naponta kétszer 1000 mg/m² kapecitabin (CAPOX). A placebót a trasztuzumab és a kemoterápia előtt adták be, a ciklusok 1. napján.

A pembrolizumabbal, trasztuzumabbal és kemoterápiával, vagy placebóval, trasztuzumabbal és kemoterápiával végzett kezelést az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) által meghatározott, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján definiált progresszióig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A tumorstátuszt 6 hetente értékelték.

A KEYNOTE-811 vizsgálatban részt vevő 698 beteg közül 594-nek (85%) volt olyan daganata, amely a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva CPS \geq 1 pontszám mellett expresszált PD-L1-et. A CPS \geq 1 pontszám mellett PD-L1-et expresszálo daganatban szenvedő 594 beteg kiindulási jellemzői a következők voltak: 63 év medián életkor (tartomány: 19–85 év); 43%-uk 65 éves vagy idősebb; 80%-uk férfi; 63%-uk fehér bőrű, 33%-uk ázsiai és 0,7%-uk fekete bőrű; 42%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, illetve 58%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1 volt. A betegek kilencvenyolc százalékánál állt fenn metasztatikus betegség (IV stádium) és 2%-uknak volt lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis daganata. Kilencvenöt százalékuknál (n = 562) a daganat nem MSI-H volt, 1%-uknak (n = 8) volt MSI-H daganata, és 4%-uknál (n = 24) a státusz ismeretlen volt. A betegek nyolcvanöt százaléka kapott CAPOX-ot.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés) volt, a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján, valamint az OS (overall survival – teljes túlélés). A másodlagos hatásossági végpont mutatója az ORR (objective response rate – objektív válaszarány) és a válasz időtartama volt, a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján.

A teljes vizsgálati populáció második interim analízise alapján a vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást igazolt a PFS terén (HR 0,72; 95%-os CI: 0,60; 0,87; p-érték: 0,0002), a pembrolizumabbal kombinált trasztuzumab és kemoterápiás karra randomizált betegeknél, a placebóval kombinált trasztuzumab és kemoterápiás karra randomizált betegekhez képest. Ennél az interim analízisnél az OS terén nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség. A medián követési idő 15,4 hónap volt (tartomány: 0,3–41,6 hónap). A teljes populáció első 264 randomizált betegével (133 beteg a pembrolizumab-karon, míg 131 a placebo-karon) elvégzett első interim analízis statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az ORR terén (74,4% vs. 51,9%, ami 22,7%-os különbséget jelent az ORR terén [95%-os CI: 11,2; 33,7]; p-érték: 0,00006).

A 46. táblázat a második interim analízis legfontosabb hatásossági eredményeit foglalja össze azon betegek előre meghatározott alcsoportjára vonatkozóan, akiknél a daganat CPS \geq 1 pontszám mellett expresszált PD-L1-et, a 43. és a 44. ábra pedig a PFS-re és az OS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket mutatja.

46. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-811 vizsgálatban, PD-L1-expresszió (CPS ≥ 1) mellett

Végpont	Pembrolizumab trasztuzumab és kemoterápia n = 298	Placebo trasztuzumab és kemoterápia n = 296
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	199 (67%)	215 (73%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
p-érték [†]	0,0001	
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	167 (56%)	183 (62%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Relatív hazard* (95%-os CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
p-érték [†]	0,0143	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR [‡] % (95%-os CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Teljes válasz	14%	10%
Részleges válasz	59%	49%
p-érték [#]	0,00008	
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
% ≥ 6 hónap időtartammal [¶]	75%	67%
% ≥ 12 hónap időtartammal [¶]	49%	41%

* A nem stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

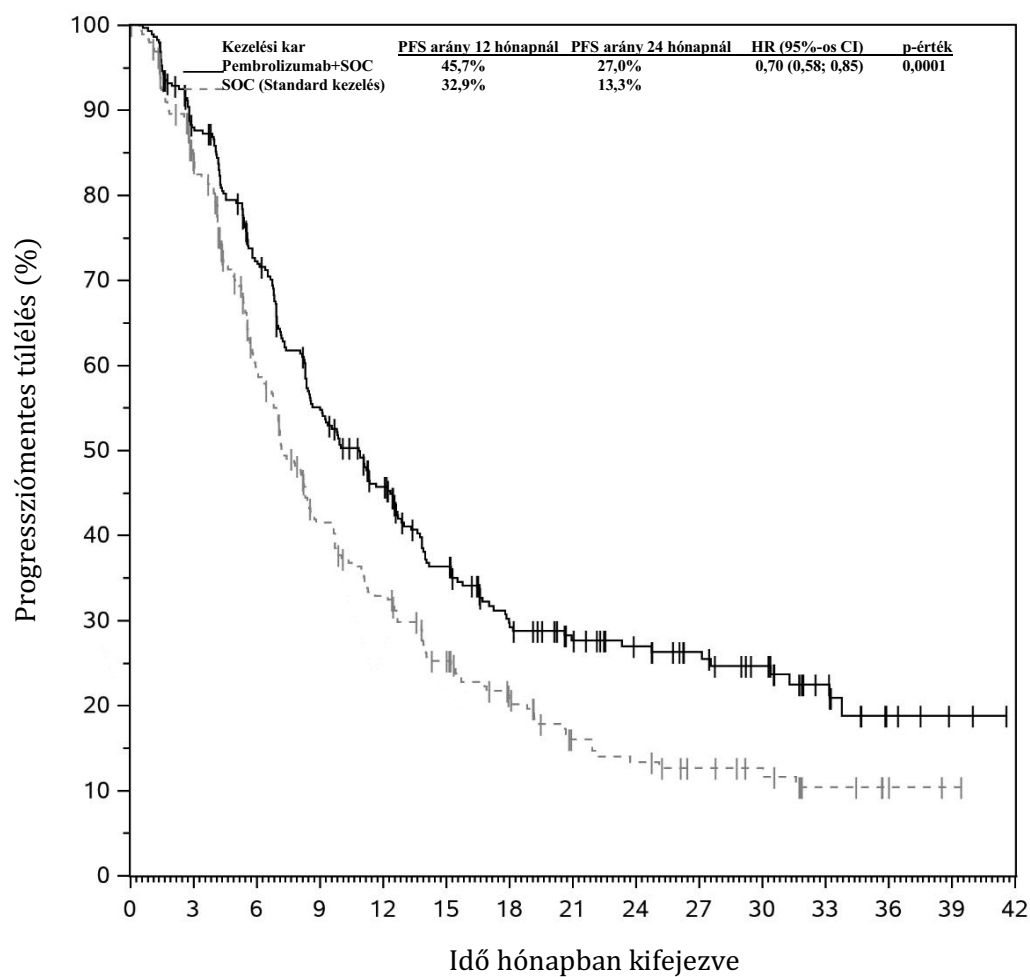
[†] Nominális p-érték a nem stratifikált lograng-próba alapján; nem végeztek formális tesztet PD-L1 expresszió (CPS ≥ 1) mellett.

[‡] Válasz: A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek tekintett válasza alapján

[#] Nominális p-érték a nem stratifikált Miittinen és Nurminen módszer alapján; nem végeztek formális tesztet PD-L1 expresszió (CPS ≥ 1) mellett.

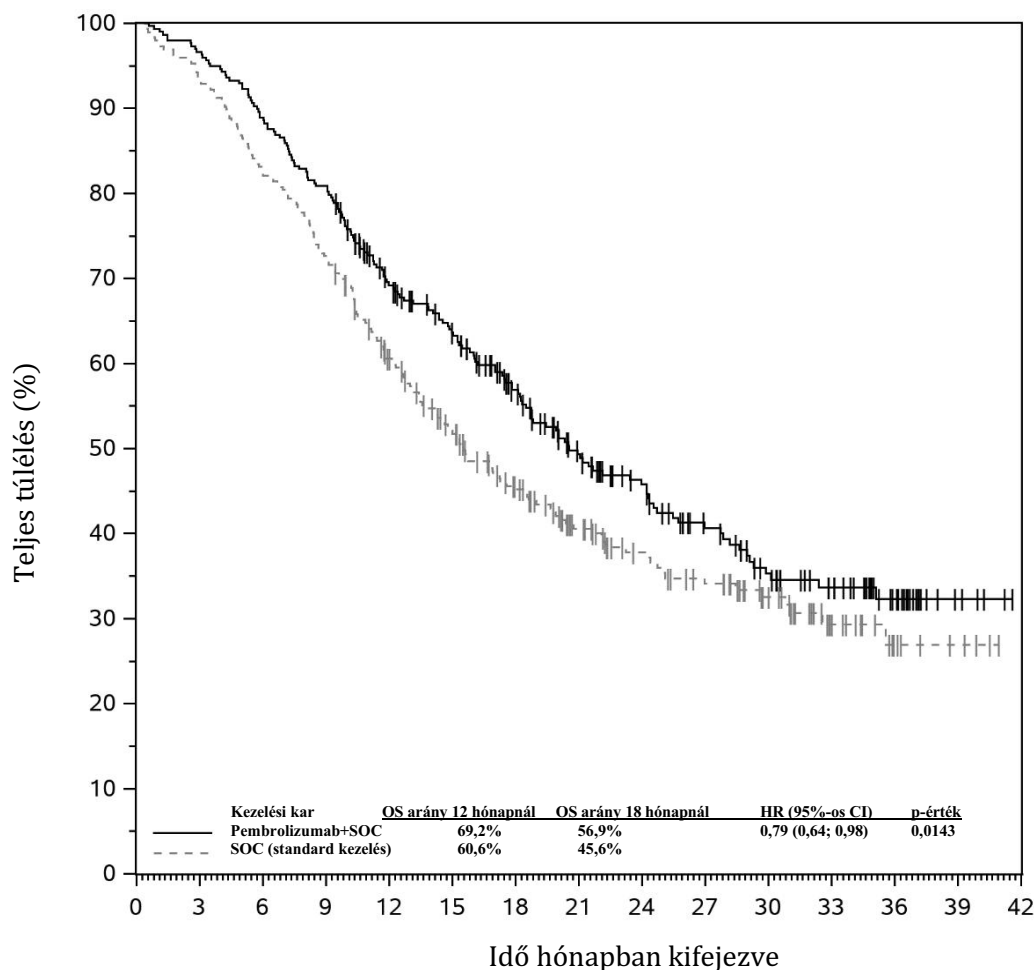
[¶] A Kaplan–Meier becslések alapján

43. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-811 vizsgálatban, (CPS \geq 1 pontszám melletti) PD-L1 expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma	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 (standard kezelés)	296	231	150	98	76	54	38	24	20	15	12	6	3	1	0

44. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-811 vizsgálatban, (CPS ≥ 1 pontszám melletti) PD-L1 expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
Pembrolizumab+SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC (standard kezelés)	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

KEYNOTE-859: korábban kezelést nem kapó, lokálisan előrehaladott, nem rezekábilis vagy metasztatizáló, HER-2-negatív, a gyomor vagy a gastro-oesophagealis junctio (GEJ) területén kialakult adenocarcinómában szenvedő betegek bevonásával, kombinált kezelés mellett végzett, kontrollós vizsgálat

A fluoropirimidinnel, valamint platina-tartalmú kemoterápiával kombinált pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-859, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték, amibe a PD-L1 expressziós státuszról függetlenül 1579 olyan előrehaladott, HER-2-negatív, a gyomor vagy a GEJ területén kialakult adenocarcinómában szenvedő beteget vontak be, akik metasztatizáló betegség kezelésére korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A korábbi neoadjuváns és/vagy adjuváns terápia megengedett volt, ha legalább 6 hónappal a randomizációt megelőzően befejeződött. A vizsgálatból kizárták az olyan autoimmun betegségben szenvedőket, akiknek a kezelést megelőző 2 éven belül szisztémás terápiára volt szükségük, azokat, akiknek egészségi állapotuk miatt immunszuppresszióra volt szükségük, valamint azokat, akik a kezelést megelőzően immunellenőrzőpont-gátló készítményt kaptak.

A randomizáció során a stratifikációt a PD-L1-expresszió (CPS ≥ 1 vagy < 1), a kemoterápiás kezelés (5-FU és ciszplatin [FP] vagy kapecitabin és oxaliplatin [CAPOX]), valamint a földrajzi régió (Európa/Izrael/Észak-Amerika/Ausztrália, Ázsia vagy a világ többi része) alapján végezték.

A betegeket (1:1 arányban) a következő kezelési karok valamelyikébe randomizálták, melyekben a *per os* adott kapecitabin kivételével minden vizsgálati készítményt intravénás infúzióban, 3 hetes kezelési ciklusonként adták be:

- 200 mg pembrolizumab, valamint a vizsgáló döntése alapján adott kombinált kemoterápia: legfeljebb 35 cikluson keresztül adott 80 mg/m² ciszplatin és 5 napon keresztül napi 800 mg/m² 5-FU (FP) vagy 130 mg/m² oxaliplatin és 14 napig naponta kétszer 1000 mg/m² kapecitabin (CAPOX). A ciszplatin- vagy oxaliplatin-kezelést a helyi előírások alapján 6 ciklus után befejezheték. A pembrolizumabot a kemoterápia előtt adták be, a ciklusok 1. napján.
- placebo, valamint a vizsgáló döntése alapján adott kombinált kemoterápia: legfeljebb 35 cikluson keresztül adott 80 mg/m² ciszplatin és 5 napon keresztül napi 800 mg/m² 5-FU (FP) vagy 130 mg/m² oxaliplatin és 14 napig naponta kétszer 1000 mg/m² kapecitabin (CAPOX). A ciszplatin- vagy oxaliplatin-kezelést a helyi előírások alapján 6 ciklus után befejezheték. A placebót a kemoterápia előtt adták be, a ciklusok 1. napján.

A pembrolizumabbal és kemoterápiával, vagy placebóval és kemoterápiával végzett kezelést az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) által meghatározott, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján definiált progresszióig, elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy legfeljebb 24 hónapig folytatták. A tumorstátuszt 6 hetente értékelték.

A KEYNOTE-859 vizsgálatban részt vevő 1579 beteg közül 1235-nek (78%) volt olyan daganata, amely a PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kittel meghatározva CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszált PD-L1-et. A CPS ≥ 1 pontszám mellett PD-L1-et expresszálo daganatban szenvedő 1235 beteg kiindulási jellemzői a következők voltak: 62 év medián életkor (tartomány: 24–86 év); 40%-uk 65 éves vagy idősebb; 70,4%-uk férfi; 55,5%-uk fehér bőrű, 33,1%-uk ázsiai; 36,5%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, illetve 63,5%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1 volt. A betegek kilencvenhat százalékánál állt fenn metasztatikus betegség (IV stádium) és 4%-uknak volt lokálisan előrehaladott, nem resezekábilis daganata. Öt százalékuknál (n = 66) a daganat MSI-H volt. A betegek nyolcvanhat százaléka kapott CAPOX-ot.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (overall survival – teljes túlélés) volt. A másodlagos hatásossági végpont mutatója a PFS (progression free survival – progressziómentes túlélés), az ORR (objective response rate – objektív válaszarány) és a DOR (duration of response – terápiás válasz időtartama) volt, a RECIST 1.1 verzióját alapul vevő BICR megállapítása alapján.

A vizsgálat a teljes populációban statisztikailag szignifikáns javulást igazolt az OS (HR 0,78; 95%-os CI: 0,70; 0,87; p-érték: < 0,0001), a PFS (HR 0,76; 95%-os CI: 0,67; 0,85; p-érték: < 0,0001), és az ORR (51% [95%-os CI: 47,7; 54,8] vs. 42% [95%-os CI: 38,5; 45,5]; p-érték: 0,00009) terén, a pembrolizumabbal kombinált kemoterápiás karra randomizált betegeknél, a placebóval kombinált kemoterápiás karra randomizált betegekhez képest. A medián követési idő 12 hónap volt (tartomány: 0,1–45,9 hónap). A 47. táblázat a legfontosabb hatásossági eredményeket foglalja össze azon betegek előre meghatározott alcsoportjára vonatkozóan, akiknél a daganat CPS ≥ 1 pontszám mellett expresszált PD-L1-et, a 45. és a 46. ábra pedig az OS-re és a PFS-re vonatkozó Kaplan–Meier-görbéket mutatja.

47. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-859 vizsgálatban, PD-L1-expresszió (CPS \geq 1) mellett

Végpont	Pembrolizumab fluoropirimidin és platina-alapú kemoterápia n = 618	Placebo fluoropirimidin és platina-alapú kemoterápia n = 617
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	464 (75%)	526 (85%)
Mediánérték hónapokban* (95%-os CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Relatív hazárd [†] (95%-os CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
p-érték [‡]	< 0,0001	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	443 (72%)	483 (78%)
Mediánérték hónapokban* (95%-os CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Relatív hazárd [†] (95%-os CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
p-érték [‡]	< 0,0001	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR [§] (95%-os CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Teljes válasz	10%	6%
Részleges válasz	42%	37%
p-érték [¶]	0,00041	
A válasz időtartama		
Mediánérték hónapokban* (tartomány)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
% \geq 12 hónap időtartammal*	41%	26%

* A Kaplan–Meier becslések alapján

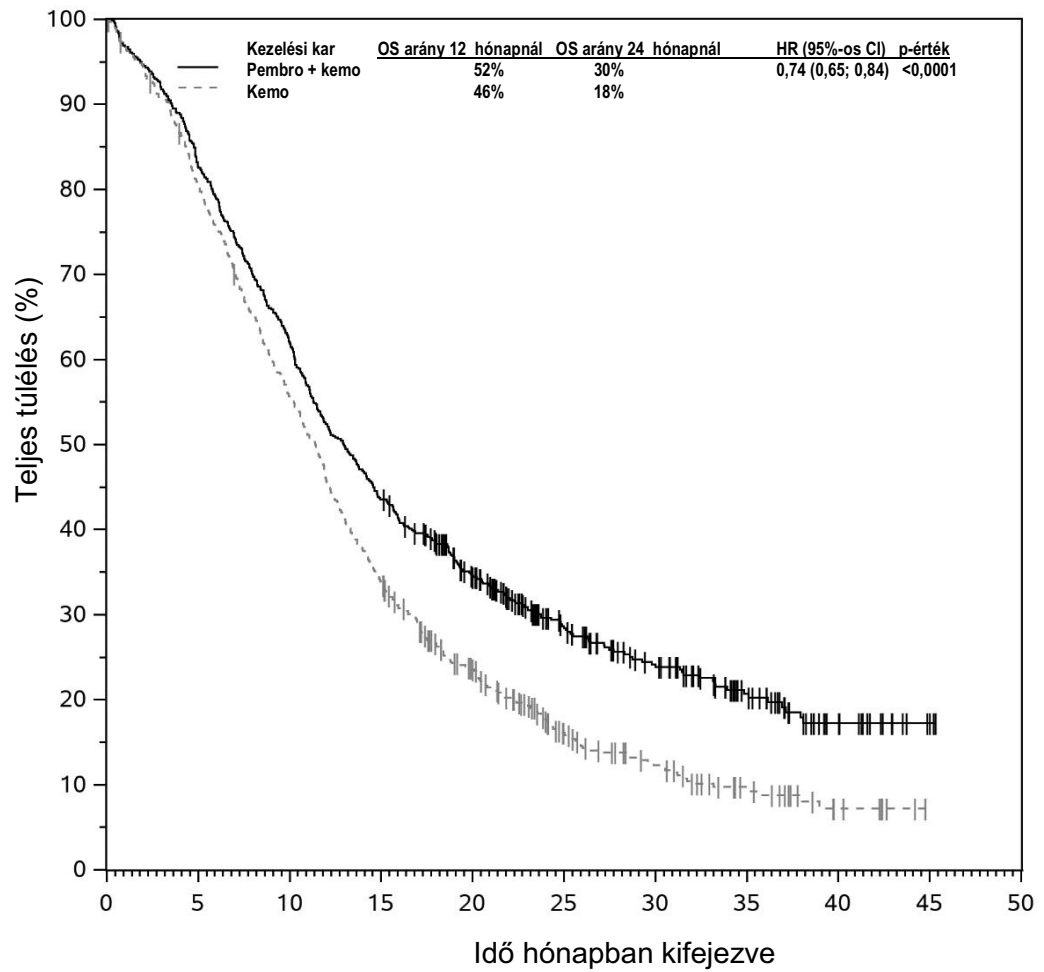
[†] A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[‡] Egyoldalas p-érték a stratifikált lograng-próba alapján

[§] Válasz: a legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

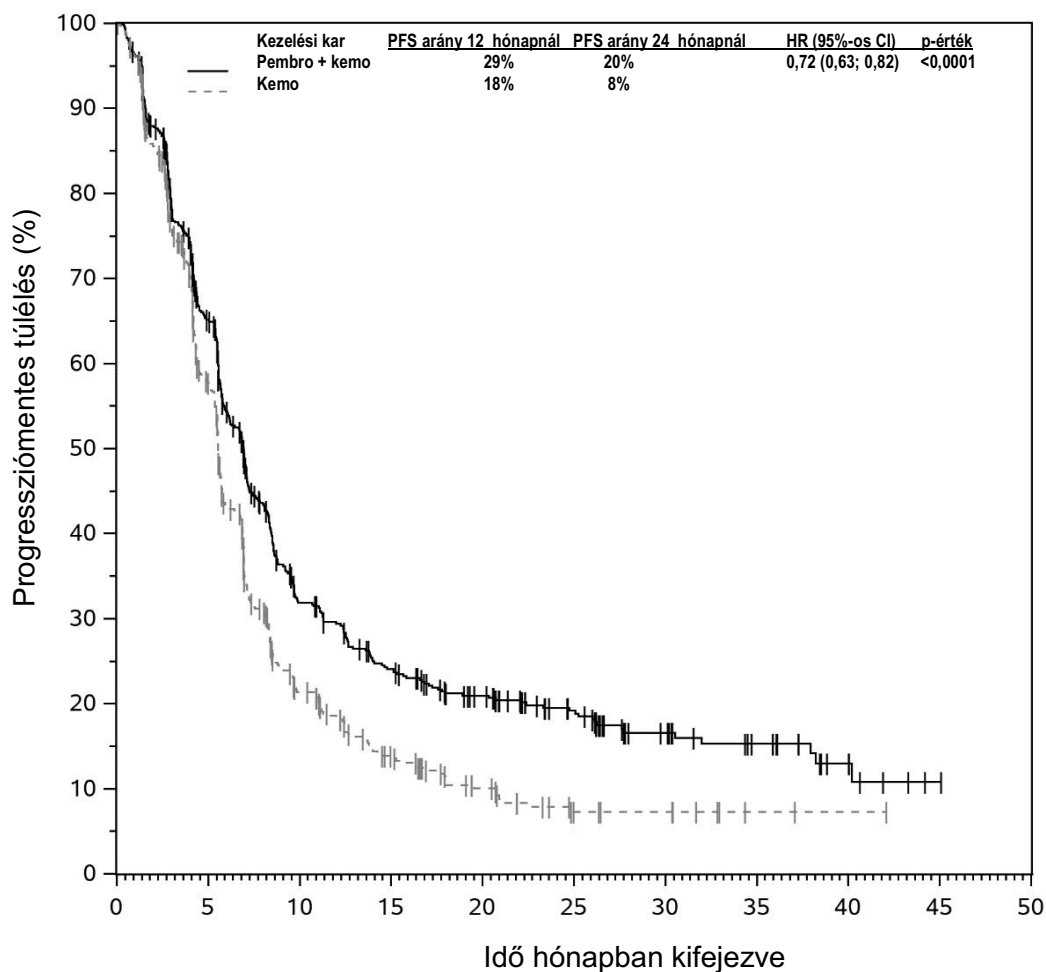
[¶] Egyoldalas p-érték a stratifikált Miittinen és Nurminen módszer alapján

45. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-859 vizsgálatban, (CPS \geq 1 pontszám melletti) PD-L1 expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma	Idő hónapban kifejezve										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Pembro + Kemo	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
Kemo	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0

46. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-859 vizsgálatban (CPS ≥ 1 pontszám mellett) PD-L1 expresszió esetén



Kockázati csoportba tartozók száma											
	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Pembro + kemo	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Kemo	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

A KEYNOTE-859 vizsgálatban mindkét kezelési karon elvégeztek egy analízist azon betegeknél, akiknél a daganat CPS $\geq 1 - < 10$ vagy CPS ≥ 10 pontszám mellett expresszált PD-L1-et (lásd 48. táblázat).

48. táblázat: Hatásossági eredmények a PD-L1-expresszió alapján a KEYNOTE-859 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab kombinációs terápia n = 337	Kemoterápia n = 345	Pembrolizumab kombinációs terápia n = 279	Kemoterápia n = 272
	CPS ≥ 1 – < 10		CPS ≥ 10	
OS HR (95%-os CI)	0,83 (0,70; 0,98)*		0,65 (0,53; 0,79)†	
PFS HR (95%-os CI)	0,83 (0,70; 0,99)*		0,62 (0,51; 0,76)†	
ORR§ (95%-os CI)	45% (39,7; 50,6)	42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)	43% (37,1; 49,1)

* Relatív házárd (pembrolizumab kombinációs kezelés kemoterápiával összehasonlítva) a nem stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

† Relatív házárd (pembrolizumab kombinációs kezelés kemoterápiával összehasonlítva) a stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell alapján

§ Válasz: A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

Epeúti carcinoma (BTC)

KEYNOTE-966: lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis vagy metasztatizáló BTC-ben szenvedő betegek bevonásával végzett kontrolllos, kombinációs kezelést alkalmazó vizsgálat

A gemcitabinnal és ciszplatinnal kombinált pembrolizumab hatásosságát a KEYNOTE-966 multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban tanulmányozták, amelybe 1069, lokálisan előrehaladott, nem reszekábilis vagy metasztatizáló BTC-ben szenvedő beteget vontak be, akik a betegség előrehaladott stádiumában korábban nem kaptak szisztémás kezelést. A betegek bevonása a daganat PD-L1 expressziós státuszától függetlenül történt. A randomizációt megelőzően a betegek szérumbilirubinszint-értékeinek elfogadhatónak kellett lenniük ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ vagy direkt bilirubin $\leq \text{ULN}$ azoknál a résztvevőknél, akiknél az összbilirubinszint $> 1,5 \times \text{ULN}$), valamint a klinikailag szignifikáns biliaris obstrukciót meg kellett szüntetni. A vizsgálatba nem voltak bevonhatók azok az autoimmun betegségben szenvedő betegek, akiknek a kezelést megelőző 2 évben szisztémás kezelésre volt szükségük, vagy akik immunszuppressziót igénylő megbetegedésben szenvedtek. A randomizáció során a stratifikációt a földrajzi régiók (Ázsia vs. Ázsián kívüli régiók), a lokálisan előrehaladott versus metasztatizáló, valamint a tumor kiindulási helye (epehólyag, intrahepaticus vagy extrahepaticus cholangiocarcinoma) alapján végezték el.

A betegeket (1:1 arányban) a következő kezelési csoportokba randomizálták:

- 3 hetes ciklusok 1. napján adott 200 mg pembrolizumab plusz az 1. napon és a 8. napon adott 1000 mg/m² gemcitabin és 25 mg/m² ciszplatin.
- 3 hetes ciklusok 1. napján adott placebo plusz az 1. napon és a 8. napon adott 1000 mg/m² gemcitabin és 25 mg/m² ciszplatin.

Minden vizsgálati gyógyszert intravénás infúzió formájában adtak be. A kezelést elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig vagy a betegség progressziójáig folytatták. A pembrolizumab-kezelést legfeljebb 35 cikluson át vagy hozzávetőleg 24 hónapig folytatták. A ciszplatin-kezelésből legfeljebb 8 ciklus volt adható, míg a gemcitabin-kezelés a 8. ciklus után is folytatódhatott. A tumorstátuszt a vizsgálatba történő bevonáskor, majd az 54. hétig 6 hetente, ezt követően pedig 12 hetente értékelték.

A vizsgálati populáció jellemzői közé tartozott: 64 éves medián életkor (tartomány: 23 – 85 év), 47%-uk 65 éves vagy idősebb; 52%-uk férfi; 49%-uk fehér bőrű, 46%-uk ázsiai; 46%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, míg 54%-uknál 1 volt; a betegek 31%-ának volt hepatitis B- és 3%-ának volt hepatitis C-fertőzés a kórtörténetében.

Az elsődleges hatásossági végpont mutatója az OS (*overall survival* – teljes túlélés) volt, a másodlagos hatásossági végpont mutatója pedig a PFS (*progression free survival* – progressziómentes túlélés), az ORR (*objective response rate* – objektív válaszarány), valamint a DOR (*duration of response* –

terápiás válasz időtartama) volt, az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) megállapítása szerint, a RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 verziója alapján. A vizsgálat a végső analízis alapján statisztikailag szignifikáns javulást igazolt az OS terén a pembrolizumabbal kombinált kemoterápiás karra randomizált betegeknel, a placebóval kombinált kemoterápiás karra randomizált betegekhez képest. A 49. táblázat a legfontosabb hatásossági eredményeket foglalja össze, a 47. és 48. ábra pedig a progressziómentes túlélést (PFS) és a teljes túlélést (OS) szemléltető Kaplan–Meier-görbéket mutatja a 11,6 hónapos (tartomány: 0,2 – 37,5 hónap) medián követési időt figyelembe vevő végleges elemzés alapján.

49. táblázat: Hatásossági eredmények a KEYNOTE-966 vizsgálatban

Végpont	Pembrolizumab 200 mg 3 hetente plusz gemcitabin/ciszplatin n = 533	Placebo plusz gemcitabin/ciszplatin n = 536
Teljes túlélés (OS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	414 (78%)	443 (83%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
p-érték [†]	0,0034	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
Eseményt mutató betegek száma (%)	428 (80%)	448 (84%)
Mediánérték hónapokban (95%-os CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Relatív házárd* (95%-os CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
p-érték [‡]	0,0171	
Objektív válaszarány (ORR)		
ORR% (95%-os CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Teljes válasz	2,6%	1,7%
Részleges válasz	26,6%	26,7%
p-érték ^α	0,3610	
A válasz időtartama^{§, ¶}		
Mediánérték hónapokban (tartomány)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
% ≥ 6 hónap időtartammal [¶]	65%	55%
% ≥ 12 hónap időtartammal [¶]	38%	27%

* A stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell felhasználásával

[†] Egyoldalas p-érték a stratifikált lograng-próba alapján. Az OS eredmény elérte az előre meghatározott egyoldalas 0,0200-es szignifikanciaszintet.

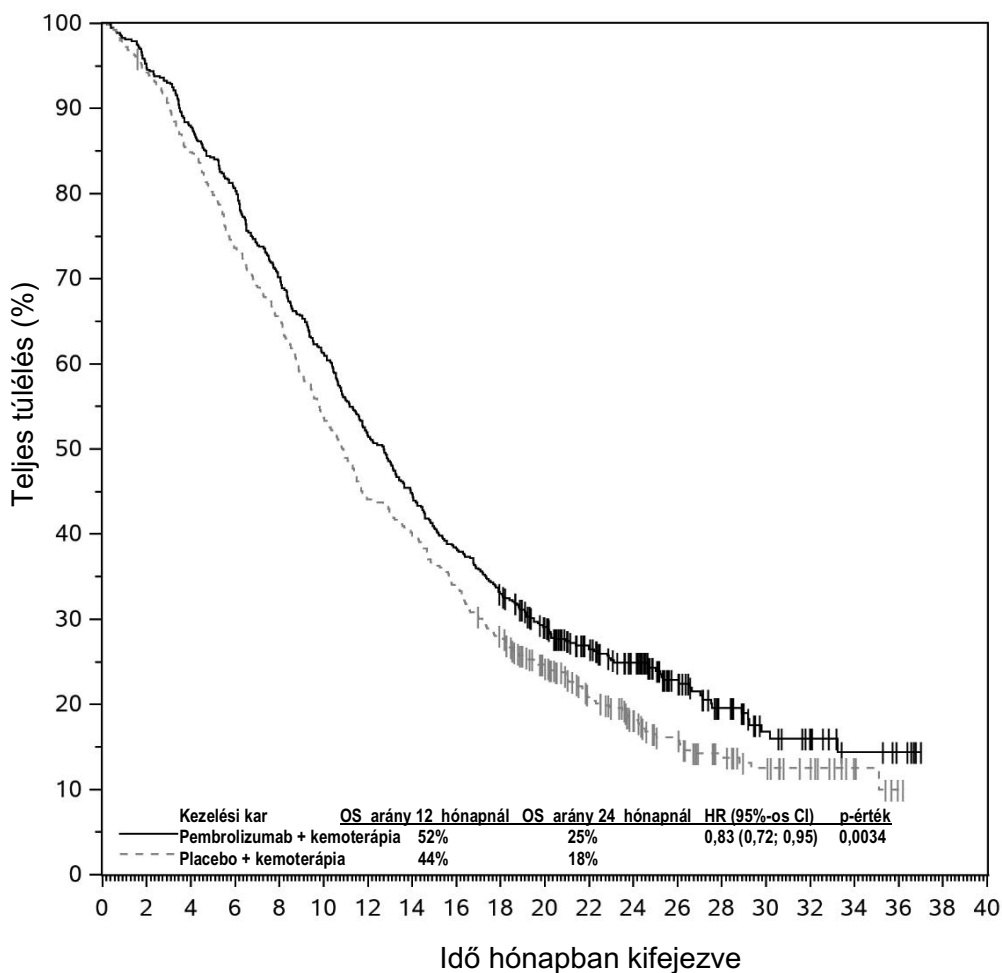
[‡] Egyoldalas p-érték a stratifikált lograng-próba alapján. A PFS eredmény nem érte el az előre meghatározott egyoldalas 0,0125-es szignifikanciaszintet.

^α Egyoldalas p-érték a stratifikált Miettinen és Nurminen módszer alapján. Az ORR eredmény nem érte el az előre meghatározott egyoldalas 0,0125-es szignifikanciaszintet.

[§] A legjobb objektív válaszarányú betegek teljesnek vagy részlegesnek igazolt válasza alapján

[¶] A Kaplan–Meier becslések alapján

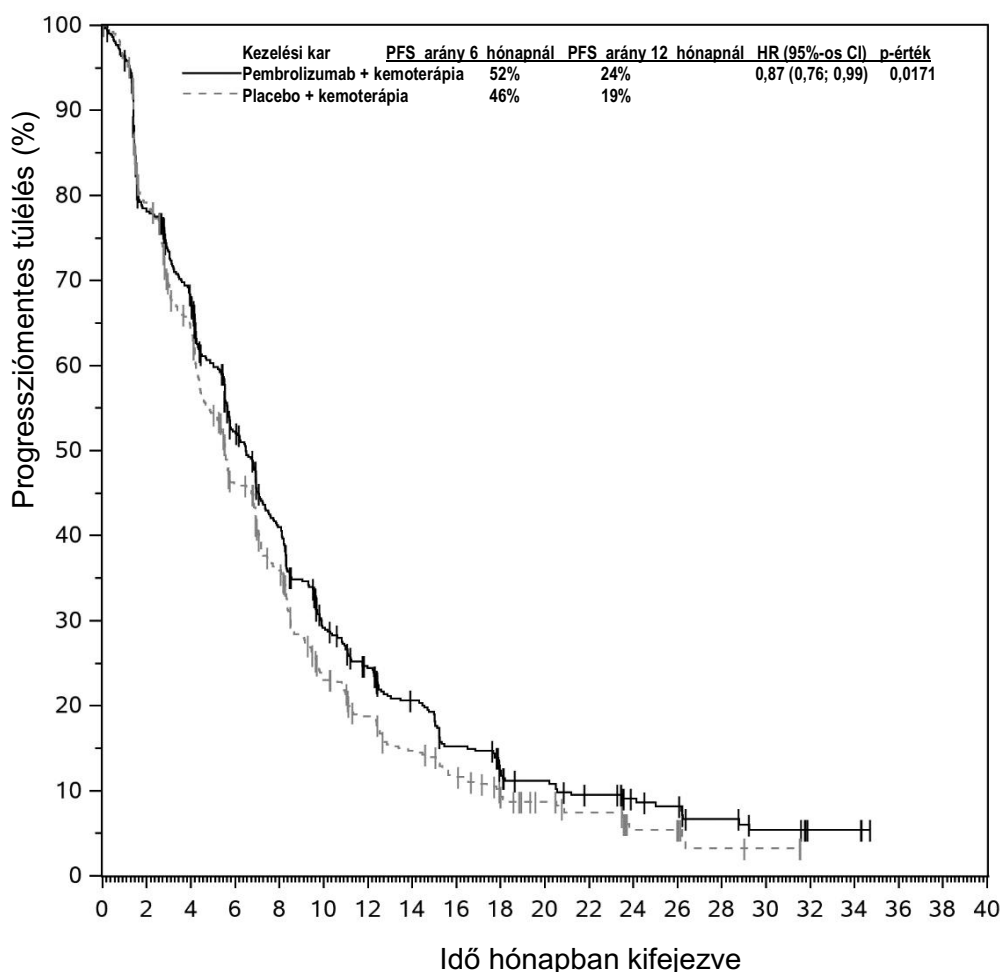
47. ábra: Kezelési karonkénti teljes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-966 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma

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

48. ábra: Kezelési karonkénti progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbén való ábrázolása a KEYNOTE-966 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)



Kockázati csoportba tartozók száma	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Pembrolizumab + kemoterápia																					
Placebo + kemoterápia	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

Idősek

A ≥ 75 éves betegeknél nem figyeltek meg általános különbségeket a biztonságosságot illetően a pembrolizumab monoterápiával kezelt fiatalabb betegekkal összehasonlítva. A ≥ 75 éves betegektől származó korlátozott biztonságossági adatok alapján a kemoterápiával kombinált pembrolizumab kevésbé volt tolerálható a ≥ 75 éves betegeknél a fiatalabb betegekkal összehasonlítva. A ≥ 75 éves vizsgálati alanyoktól származó hatásossági adatokat lásd az egyes indikációkra vonatkozó pontoknál.

Gyermekek és serdülők

A KEYNOTE-051 vizsgálatban, 161 gyermeknek és serdülőnek (62, 9 hónapos–12 éves gyermek, valamint 99, 12–17 éves gyermek és serdülő), akiknek előrehaladott melanómájuk, vagy PD-L1 pozitív előrehaladott, kiújult, vagy kezelésre nem reagáló szolid tumoruk vagy lymphomájuk volt, 3 hetente 2 mg/ttkg dózisban adtak pembrolizumabot. A betegek mindegyike 4 dózis (mediánérték) pembrolizumabot kapott (tartomány: 1 – 35 dózis), közülük 138 beteg (85,7%) kapott legalább 2 dózis pembrolizumabot. A betegek bevonása az alapdiagnózis szerinti tumortípusuk alapján történt, összesen 28 tumortípust vizsgáltak. A szövettani vizsgálat eredménye alapján a leggyakoribb tumortípusok a Hodgkin-lymphoma (13,7%), a glioblastoma multiforme (9,3%), a neuroblastoma (6,2%), az osteosarcoma (6,2%) és a melanoma (5,6%) voltak. A 161 bevont betegből 137-nek volt szolid tumora, 22-nek Hodgkin-lymphomája, és 2-nek egyéb típusú lymphomája. A szolid tumor és egyéb típusú lymphomák esetén az ORR 5,8% volt, egy beteg sem mutatott teljes választ, és 8 beteg (5,8%) mutatott részleges választ. A 11–17 éves, Hodgkin-lymphomás betegek (n = 22) kiindulási jellemzői közé tartozott: 15 év medián életkor; 64%-uk fiú; 68%-uk fehér bőrű; 77%-uk a

Lansky/Karnofsky-skálán 90 – 100 pontot ért el és 23%-uk 70 – 80 pontot ért el. Nyolcvanhat százalékuk kapott korábban legalább két kezelést, és 64%-uknál a betegség legalább 3. stádiumú volt. Ezeknél a cHL-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az alkalmazott kezelést nem ismerő, független központi értékelés (BICR, *blinded independent central review*) által, az IWG 2007-es kritériumai alapján megállapított ORR 54,5% volt, 1 beteg (4,5%) mutatott teljes választ, és 11 beteg (50,0%) mutatott részleges választ, míg a 2014-es Lugano osztályozás alapján meghatározott ORR 63,6% volt, 4 beteg (18,2%) mutatott teljes választ, és 10 beteg (45,5%) mutatott részleges választ. A serdülőkorú melanomás betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok nagyon korlátozottak, és a hatásosság megállapításához a felnőttektől származó adatokat extrapolálták. A KEYNOTE-051 vizsgálatban kezelt 5, előrehaladott melanómában szenvedő serdülőkorú beteg közül egy sem mutatott teljes vagy részleges választ, és 1 betegnél a betegség stabil volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a pembrolizumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a Hodgkin-lymphoma kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A pembrolizumab farmakokinetikai tulajdonságait 2993, olyan metasztatizáló vagy nem reszekábilis melanómában, NSCLC-ben vagy karcinómában szenvedő betegnél vizsgálták, akik 2 hetente 1 és 10 mg/ttkg, 3 hetente 2 és 10 mg/ttkg vagy 3 hetente 200 mg közötti dózist kaptak.

Felszívódás

A pembrolizumab intravénásan kerül beadásra, így a biohasznosulása azonnali és teljes mértékű.

Eloszlás

A korlátozott extravascularis eloszlásnak megfelelően a pembrolizumab eloszlásának mértéke a dinamikus egyensúlyi állapotban kicsi (~6,0 l; CV: 20%). Ahogyan az egy antitesttől várható, a pembrolizumab nem kötődik specifikusan a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A pembrolizumab nem-specifikus útvonalakon katabolizálódik; clearance-éhez a metabolizmus nem járul hozzá.

Elimináció

A pembrolizumab szisztémás clearance-e (CL) hozzávetőleg 23%-kal alacsonyabb (geometriai átlag, napi 195 ml [CV%: 40%]) a dinamikus egyensúlyi állapotban elért legnagyobb változás után, mint az első dózis esetén (napi 252 ml [CV%: 37%]); a CL ilyen mértékű időbeli csökkenése nem tekinthető klinikailag jelentősnek. A terminális felezési idő geometriai átlagértéke (CV%) dinamikus egyensúlyi állapotban 22 nap (32%).

Linearitás/nem-linearitás

A pembrolizumab expozíció csúcskoncentrációval (c_{max}) vagy a plazmakoncentráció–idő–görbe alatti területtel (AUC) kifejezve dózisarányosan emelkedett a hatásossági dózistartományon belül. A pembrolizumab dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációit 16 hétig tartó, 3 hetente ismételt adagoláskor érték el, és a szisztémás akkumuláció 2,1-szeres volt. A mélyponti koncentrációk (c_{min}) mediánértéke dinamikus egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 22 mikrogramm/ml volt 3 hetente adott 2 mg/ttkg dózis és 29 mikrogramm/ml 3 hetente adott 200 mg dózis esetén. A koncentráció–idő görbe alatti medián terület dinamikus egyensúlyi állapotban 3 hét után ($AUC_{0-3\text{ hét}}$) 794 mikrogramm•nap/ml volt 3 hetente adott 2 mg/ttkg dózis, és 1053 mikrogramm•nap/ml volt 3 hetente adott 200 mg dózis esetén.

Klasszikus HL-ban szenvedő betegeknek 3 hetente adott 200 mg pembrolizumab alkalmazását követően a dinamikus egyensúlyi állapotban megfigyelt medián c_{min} legfeljebb 40%-kal volt magasabb, mint az ugyanezzel a dózissal kezelt egyéb tumorfajták esetén, azonban a minimális koncentrációk tartománya hasonló volt. A medián c_{max} -ot illetően nincs érdemi különbség a cHL és

egyéb tumorfajták között. A CHL és az egyéb tumorfajták vonatkozásában elérhető biztonságossági adatok alapján ezek a különbségek klinikailag nem jelentősek.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a különböző kovariánsok hatását a pembrolizumab farmakokinetikájára. Az alábbi tényezőknek nem volt klinikailag jelentős hatásuk a pembrolizumab clearance-ére: életkor (tartomány: 15–94 év), nem, rassz, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás, enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás, illetve tumorterhelés. A testtömeg és a clearance közötti összefüggés vagy a fix dózisz, vagy a testtömeg alapján történő adagolást támasztja alá az expozíció kielégítő és hasonló szabályozása érdekében. A testtömeg alapján, 3 hetente 2 mg/ttkg dózisban (≥ 3 –17 éves) gyermekeknek és serdülőknek adott pembrolizumab expozíciók hasonlóak a felnőtteknek adott ugyanakkora dózissal megfigyeltekhez.

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a vesekárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál vesefunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (az Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet májműködési zavarra vonatkozó kritériumai alapján meghatározva) populációs farmakokinetikai elemzésekkel vizsgálták a májkárosodás pembrolizumab clearance-ére gyakorolt hatását a normál májfunkciójú betegekhez képest. Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket a pembrolizumab clearance-ében a normál májfunkciójú betegekhez képest. A pembrolizumabot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pembrolizumab biztonságosságát egy 1 hónapos és egy 6 hónapos ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban értékelték cynomolgus majmokkal, amelyek intravénásan 6, 40 vagy 200 mg/ttkg dózist kaptak hetente egyszer az egyhónapos vizsgálatban, és kéthetente egyszer a hathónapos vizsgálatban, amelyet egy 4 hónapos kezelésmentes időszak követett. Toxikológiai jelentős eredményt nem figyeltek meg, illetve a „mellékhatást még nem okozó szint” (NOAEL, no observed adverse effect level) mindkét vizsgálatban ≥ 200 mg/ttkg volt, amely a 10 mg/ttkg-os dózis mellett megfigyelt humán expozíció 19-szeresét, valamint a 2 mg/ttkg-os dózis mellett megfigyelt humán expozíció 94-szeresét eredményezte. A NOAEL expozíciós többszöröződése a 200 mg-os humán dózishoz viszonyítva 74-szeres volt.

Állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat a pembrolizumabbal. A PD-1/PD-L1 útvonalról azt gondolják, hogy szerepe van a magzattal szembeni tolerancia fenntartásában a terhesség alatt. Rágcsáló vemhességi modelleken kimutatták, hogy a PD-L1-jelátvitel gátlása zavarja a magzattal szembeni toleranciát és a magzatvesztés emelkedését eredményezi.

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek állatokon a pembrolizumabbal. A majmokon végzett 1 hónapos és 6 hónapos ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok nem mutattak ki számottevő hatásokat a hím és nőstény reprodukciós szervekben. Az ezekben a vizsgálatokban szereplő állatok közül azonban sok nem volt szexuálisan érett.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
szacharóz
poliszorbát 80 (E433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve a 6.6 pontban említetteket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év.

Az infúzió elkészítését követően

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2 °C–8 °C között tárolva 96 órán át igazolt. Ebből a 96 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml, 100 mg pembrolizumabot tartalmazó koncentrátum, 10 ml-es I. típusú üvegből készült, átlátszó injekciós üvegben, szürke, bevont klórbutil vagy brómbutil dugóval és alumínium zárókupakkal, sötétkék színű lepattintható tetővel.

Minden dobozban egy injekciós üveg van.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az infúzió elkészítése és beadása

- Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Várjon, amíg az injekciós üveg szobahőmérsékletűre (legfeljebb 25 °C) melegszik.
- Hígítás előtt az oldatot tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tárolható hűtés nélkül (legfeljebb 25 °C-on).
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum áttetsző – enyhén opaleszkáló, színtelen – halványsárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.

- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 4 ml (100 mg) koncentrátumot, és töltsé át a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-kloridot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Minden injekciós üveg 0,25 ml többlet töltetet tartalmaz (teljes űrtartalom 4,25 ml injekciós üvegenként) annak érdekében, hogy 4 ml koncentrátum legyen kinyerhető injekciós üvegenként. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C között tárolva 96 órán át igazolt. Ebből a 96 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek. A hígított oldatban néha áttetsző – fehér fehérjeszerű részecskék láthatók. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötésű 0,2-5 mikrométeres, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva.
- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. március 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

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

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

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

MSD International GmbH (DUB)
Drynam Road
Swords, Dublin K67 P263
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A KEYTRUDA bevezetése előtt valamennyi tagállamban a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját, valamint a program bármely egyéb szempontját.

Az oktatási program célja a betegek és/vagy gondozóik figyelmének fokozott felhívása azokra a jelekre és tünetekre, amelyek az immunmediált lehetséges mellékhatások korai felismerését/azonosítását teszik lehetővé.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden tagállamban, ahol a KEYTRUDA-t forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan a KEYTRUDA-t felírja, illetve alkalmazza, el tudja érni/megkapja a betegeknek szóló oktatóanyagot.

A betegeknek szóló oktatóanyagnak tartalmaznia kell:

- a betegkártyát.

A betegkártyának az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az immunmediált mellékhatások fő jeleinek és tüneteinek leírása, és a kezelőorvos azonnali értesítésének jelentősége a tünetek megjelenésekor
- Annak fontossága, hogy a beteg ne kísérelje meg önmaga kezelni bármelyik tünetét előzetes orvosi konzultáció nélkül
- Annak fontossága, hogy a beteg mindig vigye magával a betegkártyát, és minden orvosi vizit során (a gyógyszert felíró orvos kivételével) bemutassa azt az orvosnak (pl. sürgősségi ellátást végző orvosok).

A kártya emlékezteti a betegeket azokra a fő tünetekre, amelyeket azonnal jelenteni kell a kezelőorvosnak vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek. Szerepel rajta hely a

kezelőorvos elérhetőségének feljegyzésére és a többi orvosnak szánt figyelmeztetés, miszerint a beteget KEYTRUDA-val kezelik.

• **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat ideje
<p>1. Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges vizsgálati jelentést a P204 vizsgálatról (randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálat kiújuló vagy nem reagáló, klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő betegeknél, a pembrolizumab és a brentuximab-vedotin összehasonlításával – Végleges vizsgálati jelentés)</p>	2025. IV. negyedév
<p>2. A pembrolizumab hatásosságának jelzéséhez használt biomarkerek prediktív értékének további tanulmányozása szükséges, különösképp:</p> <p>Az immunhisztokémiailag igazolt PD-L1-expresszió státuszon kívül további, a pembrolizumab hatásosságára prediktív biomarkerek (pl. PD-L2, RNS jellemzők, stb.) vizsgálata szükséges, a PD-L1-expresszió mintázatára vonatkozó, a folyamatban lévő</p> <p>II. stádiumú reszekált, adjuváns melanoma vizsgálatból (KN716) származó további információval együtt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teljes exom szekvenálást és/vagy RNSseq-et (pl.: Nanostring RNS gén jellemzőit) alkalmazó genom analízisek • PD-L2 immunhisztokémiai festődése • Adatok az RNS és proteomikus szérum profilozásról 	2024. IV. negyedév
<p>3. Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat: A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges RFS/DMFS vizsgálati jelentéseket és OS adatokat a KN054 vizsgálatról: teljes reszekción átesett, nagy kockázatú, III. stádiumú melanomában szenvedő betegekkel pembrolizumabbal (MK-3475) végzett III. fázisú klinikai vizsgálat – Végleges vizsgálati jelentés</p>	2027. IV. negyedév
<p>4. Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat: a Keytruda MSI-H/MMR-d gyomor-, epeúti- és vékonybél-carcinomás betegeknél megfigyelt hatásosságának további értékelése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a pembrolizumabot (MK-3475) előrehaladott szolid tumorban szenvedő, korábban kezelt betegeknél vizsgáló II. fázisú KEYNOTE-158 vizsgálat eredményeit, ide értve a K és L kohorszokból származó ORR adatokat is.</p>	2025. I. negyedév
<p>5. Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat: A IIB és IIC stádiumú melanomában szenvedő, 12 éves és annál idősebb gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél adjuvánsként alkalmazott pembrolizumab hatásosságának további vizsgálata érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a protokoll által előírt interim analízisből származó OS adatokat a KN716 vizsgálatról: teljes reszekción átesett, nagy kockázatú, II. stádiumú melanomában szenvedő betegeknél pembrolizumabbal (MK-3475) végzett III. fázisú klinikai vizsgálat – Vizsgálati jelentés</p>	2028. IV. negyedév

Leírás	Lejárat ideje
<p>6. Forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat: Az adjuvánsként alkalmazott Keytruda hatásosságának további vizsgálata érdekében olyan, nem kissejtes tüdő carcinomában szenvedő felnőtteknél, akiknél nagy a kiújulás kockázata, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végső analízisből származó OS adatokat a KEYNOTE-091 vizsgálatról. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a progressziót követő kezeléssel szülő frissített adatokat, különösen a korábban adjuváns pembrolizumab-kezelést kapó betegeknél megfigyelt anti-PD-L1-felvétel és -aktivitás terén – Vizsgálati jelentés</p>	<p>2026. III. negyedév</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 4 ml-es injekciós üveg 100 mg pembrolizumabot tartalmaz. A koncentrátum milliliterenként 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazás.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza fel!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A hígított oldat legfeljebb 96 órán át tárolható hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C).

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1024/002 (1 db injekciós üveg)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
pembrolizumab
100 mg/4 ml
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz pembrolizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információt tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés alatt magánál tartsa a betegkártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a KEYTRUDA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a KEYTRUDA, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A KEYTRUDA hatóanyaga a pembrolizumab, amely egy monoklonális ellenanyag. A KEYTRUDA segít immunrendszerének a daganat leküzdésében.

A KEYTRUDA-t felnőtteknél alkalmazzák:

- a melanómának nevezett bőrrák
- a nem kissejtes tüdőráknak nevezett tüdőrák
- a klasszikus Hodgkin-limfómának nevezett rosszindulatú betegség
- a húgyhólyagráknak (uroteliális karcinóma) nevezett ráktípus
- a fej-nyaki laphámsejtes karcinómának nevezett ráktípus
- a vesesejtes karcinómának nevezett veserák kezelésére
- olyan daganattípus kezelésére, aminek jellemzője a magas fokú mikroszatellita instabilitás (MSI-H) vagy a DNS-hibajavító (mismatch repair) gének meghibásodása (MMR-d) a vastagbélben vagy a végbélben (vastagbélrák vagy végbélrák), a méhben (endometrium karcinóma), a gyomorban (gyomorrák), a vékonybélben (vékonybélrák), vagy az epevezetékben vagy epehólyagban (epeutak rosszindulatú daganata).
- a nyelőcső karcinómának nevezett rosszindulatú betegség kezelésére
- a tripla negatív emlőráknak nevezett mell-daganat kezelésére
- az endometrium karcinómának nevezett, méhben kialakuló rosszindulatú daganat kezelésére
- a méhnyakráknak nevezett rosszindulatú betegség kezelésére
- a gyomor vagy a gyomor–nyelőcső-átmenet adenokarcinómájának nevezett gyomorrák kezelésére
- az epéuti karcinómának nevezett, epevezetékben vagy epehólyagban kialakuló rosszindulatú daganat kezelésére.

A KEYTRUDA-t gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák:

- 3 éves és annál idősebb korban, a klasszikus Hodgkin-limfómának nevezett rosszindulatú betegség kezelésére
- 12 éves és annál idősebb korban, a melanómának nevezett rosszindulatú betegség kezelésére.

A KEYTRUDA-t szétterjedt vagy műtéttel nem eltávolítható rák esetén alkalmazzák.

A KEYTRUDA-t a melanómát, nem kissejtes tüdődaganatot vagy vesesejtes karcinómát eltávolító műtéten átesett betegeknél alkalmazzák, hogy megakadályozzák a rák kiújulását (adjuváns kezelés).

A KEYTRUDA-t nem kissejtes tüdődaganat vagy tripla negatív emlőrák kezelésére alkalmazzák műtét előtt (neoadjuváns kezelés), majd a KEYTRUDA-kezelést a műtét után folytatják (adjuváns kezelés), hogy megakadályozzák a rák kiújulását.

A KEYTRUDA más daganatellenes gyógyszerekkel együtt is adható. Fontos, hogy Ön ezeknek a gyógyszereknek a betegájékoztatóit is elolvassa. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha bármilyen kérdése van ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban.

2. Tudnivalók a KEYTRUDA-kezelés előtt

Nem kaphat KEYTRUDA-t

- ha allergiás a pembrolizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban „A csomagolás tartalma és egyéb információk” felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A KEYTRUDA-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön/Önnek:

- autoimmun betegségben szenved (ez olyan állapot, amelyben a szervezet a saját sejtjeit támadja meg)
- tüdőgyulladásban vagy a tüdőgyulladás pneumonitisz nevű formájában szenved
- korábban ipilimumab-kezelésben részesült (mely szintén a melanóma kezelésére szolgáló gyógyszer), és a gyógyszer miatt súlyos mellékhatásokat tapasztalt
- allergiás reakciója volt egyéb monoklonális antitesttel való kezelésre
- a máj krónikus vírusos megbetegedésében szenved vagy szenvedett, ide értve a hepatitisz B (HBV) vagy hepatitisz C (HCV) fertőzést
- humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzése vagy szerzett immunhiányos tünetegyüttese (AIDS) van
- májkárosodásban szenved
- vesekárosodásban szenved
- szervátültetésen esett át, vagy donor-összejteket használó (allogén) csontvelő- (összejt)-átültetést kapott.

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. E mellékhatások néha életveszélyessé válhatnak, és halálos kimenetelűek lehetnek. E mellékhatások bármikor a kezelés alatt vagy akár a kezelés befejezését követően is felléphetnek. Ön egyidejűleg több mellékhatást is tapasztalhat.

Azonnal értesítse vagy keresse fel kezelőorvosát, ha az alább felsoroltak közül bármelyik jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat Önnek, hogy megelőzze a súlyosabb szövődményeket, és csökkentse az Ön tüneteit. Lehet, hogy kezelőorvosa nem adja be Önnek a KEYTRUDA következő adagját vagy leállítja az Ön KEYTRUDA-kezelését.

- a tüdő gyulladása, amely légszomjjal, mellkasi fájdalommal vagy köhögéssel járhat
- a belek gyulladása, amely hasmenéssel vagy a szokásosnál gyakoribb székletürítéssel, fekete, kátrányszerű, ragacsos széklettel, illetve véres vagy nyákos széklettel, erős hasi fájdalommal vagy hasi érzékenységgel, hányingerrel, hányással járhat
- a máj gyulladása, amely hányingerrel vagy hányással, az étvágy csökkenésével, fájdalommal a has jobb oldalán, a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződésével, sötét színű vizelettel, illetve a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzéssel vagy véraláfutással járhat

- a vesék gyulladása, amely megváltozott mennyiségű vagy színű vizelettel járhat
- a hormontermelő mirigyek (különösen a pajzsmirigy, az agyalapi mirigy és a mellékvesék) gyulladása, amely szapora szívveréssel, fogyással, fokozott izzadással, súlygyarapodással, hajhullással, hidegérzettel, székrekedéssel, a hang mélyülésével, izomfájdalmakkal, szédüléssel vagy ájulással, tartós vagy szokatlan fejfájással járhat
- 1-es típusú cukorbetegség, ide értve a diabéteszes ketoacidózis (a cukorbetegség következtében a vérben felhalmozódó sav) tüneteit, amelyek a következők lehetnek: a szokásosnál fokozottabb étvágy vagy szomjúság; gyakoribb vizeletürítési inger vagy fogyás; fáradtságérzés vagy hányinger; hasi fájdalom; szapora, mély levegővétel; zavartság; szokatlan álmoság; édeskés lehelet; édes vagy fémes ízérzés a szájban; vagy a vizelet vagy verejték szagának megváltozása
- szemgyulladás, amely a látásban bekövetkezett változással járhat
- izomgyulladás, amely izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel járhat
- szívizomgyulladás, mely légszomjjal, szívritmuszavarral, fáradtságérzéssel vagy mellkasi fájdalommal járhat
- hasnyálmirigy-gyulladás, amely hasfájással, hányingerrel és hányással járhat
- bőrgyulladás, amely kiütéssel, viszketéssel, a bőr felhólyagosodásával, hámlásával vagy kisebesezésével és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléyesedésével járhat
- immunrendszeri betegség, ami a tüdőt, a bőrt, a szemet és/vagy a nyirokcsomókat érintheti (szarkoidózis)
- az agy gyulladással megbetegedése, ami zavartsággal, lázzal, memóriazavarokkal vagy görcsrohamokkal járhat (enkefalitisz/agyvelőgyulladás)
- fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karokban vagy a lábakban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingert, a vizelet-visszatartási zavart, a vizelési nehézséget és a székrekedést (gerincvelő-gyulladás)
- az epevezeték gyulladása és hegesedése, ami a has jobb felső részén érzett fájdalommal, a máj vagy a lép duzzanatával, fáradtsággal, viszketéssel, vagy a bőr vagy a szemfehérje besárgulásával járhat (szklerotizáló kolangitisz)
- gyomorhurut (gyomornyálkahártya-gyulladás)
- a mellékpajzsmirigy alulműködése, ami izomgörcsökkel vagy izomösszerándulással, kimerültséggel és gyengeséggel járhat (hipoparatiroidózis)
- az infúzió adásával összefüggő reakciók, amelyek légszomjjal, viszketéssel vagy bőrkiütéssel, szédüléssel vagy lázzal járhatnak

Donor-összejteket használó (allogén) csontvelő- (összejt) átültetés szövődményei, ide értve a graft-versus-host (GVHD) betegséget is. Ezek a szövődmények súlyosak lehetnek, és halálhoz vezethetnek. A szövődmények akkor léphetnek fel, ha Ön korábban ilyen típusú átültetést kapott, vagy a jövőben kapni fog. Kezelőorvosa figyelni fogja, hogy fellépnek-e Önnél jelek és tünetek, ezek közé tartozhat a bőrkiütés, a májgyulladás, a hasi fájdalom vagy a hasmenés.

Gyermekek és serdülők

A KEYTRUDA nem adható 18 évesnél fiatalabb életkorban, kivéve:

- klasszikus Hodgkin-limfómában szenvedő, 3 éves vagy annál idősebb gyermekeknek és serdülőknek
- melanómában szenvedő, 12 éves vagy annál idősebb gyermekeknek és serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a KEYTRUDA

Tájékoztassa kezelőorvosát,

- ha olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek gyengítik az immunrendszerét. Ezek lehetnek például kortikoszteroidok, mint például a prednizon. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a KEYTRUDA hatását. A KEYTRUDA-kezelés megkezdését követően azonban kezelőorvosa adhat Önnek kortikoszteroidokat, hogy csökkentse a KEYTRUDA-kezelés miatt esetleg fellépő mellékhatásokat. A kemoterápiával együtt alkalmazott KEYTRUDA beadása előtt Ön kortikoszteroidokat is kaphat a kemoterápia okozta hányinger, hányás és egyéb mellékhatások megelőzésére és/vagy kezelésére.
- a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség

- Terhesség alatt nem kaphat KEYTRUDA-t, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja azt.
- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, tájékoztassa kezelőorvosát.
- A KEYTRUDA születendő gyermekére ártalmas, sőt életveszélyes lehet.
- Ha Ön nő, és fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia a KEYTRUDA-kezelés alatt és az utolsó adag után legalább 4 hónapig.

Szoptatás

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön szoptat.
- A KEYTRUDA-kezelés alatt ne szoptasson.
- Nem ismeretes, hogy a KEYTRUDA kiválasztódik-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A KEYTRUDA kis mértékben befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit. A szédülés, fáradtság vagy gyengeség a KEYTRUDA lehetséges mellékhatásai. Ne vezessen gépjárművet illetve ne kezeljen gépeket, miután beadták Önnek a KEYTRUDA-t, hacsak nem biztos benne, hogy jól érzi magát.

3. Hogyan kell alkalmazni a KEYTRUDA-t?

A KEYTRUDA-t kórházban vagy szakrendelőben kapja meg egy rákkezelésben tapasztalt orvos felügyelete alatt.

- A KEYTRUDA ajánlott adagja felnőtteknél vagy 200 mg 3 hetente, vagy 400 mg 6 hetente.
- A KEYTRUDA ajánlott adagja 3 éves vagy annál idősebb, klasszikus Hodgkin-limfómában szenvedő, valamint 12 éves és annál idősebb, melanómában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél 3 hetente 2 mg/ttkg (legfeljebb 200 mg).
- Kezelőorvosa infúzióban adja be Önnek a KEYTRUDA-t a vénáján keresztül (intravénás infúzió formájában) körülbelül 30 perc alatt.
- Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy Önnek hány kezelésre van szüksége.

Ha kihagyott egy KEYTRUDA-kezelést

- Haladéktalanul hívja fel kezelőorvosát, hogy új időpontot egyeztessenek.
- Nagyon fontos, hogy a gyógyszer egyetlen adagját se hagyja ki.

Ha idő előtt abbahagyja a KEYTRUDA-kezelést

Ha idő előtt abbahagyja a kezelést, a gyógyszer hatása megszűnhet. Ne hagyja abba a KEYTRUDA-kezelést, anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélte volna.

Ha bármilyen további kérdése van a kezeléssel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ezt az információt a betegkártyában is megtalálja, amelyet a kezelőorvosa ad Önnek. Fontos, hogy tartsa meg a betegkártyát és mutassa meg partnerének vagy a gondozóinak.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A KEYTRUDA-kezelés alatt súlyos mellékhatások léphetnek fel Önnél. Lásd 2. pont.

A következő mellékhatásokat az önmagában alkalmazott pembrolizumab-kezelés mellett jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- a vörösvértestek számának csökkenése

- pajzsmirigy-alulműködés
- étvágycsökkenés
- fejfájás
- légszomj, köhögés
- hasmenés, hasfájás, hányinger, hányás, székrekedés
- viszketés; bőrkiütés
- fájdalom az izmokban és csontokban, ízületi fájdalom
- fáradtság, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, duzzanat, láz

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő fertőzőes megbetegedése
- a vérlemezkek számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés), a fehérvérsejtek (neutrofilek, limfociták) számának csökkenése
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció
- pajzsmirigy-túlműködés; hóhullámok
- csökkent nátrium-, kálium- vagy kalciumszint a vérben
- alvászavar
- szédülés; a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalommal járó ideggyulladás, energiahány, az ízérzés megváltozása
- szemszárazság
- szívritmuszavar
- magas vérnyomás
- tüdőgyulladás
- a belek gyulladása; szájszárazság
- májgyulladás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; bőrgyulladás; a bőr foltos színvesztése, száraz, viszkető bőr, hajhullás; aknészerű bőrprobléma
- izomfájdalom, izomsajgás vagy izomérzékenység; fájdalom a karokban vagy a lábokban; duzzanattal járó ízületi fájdalom
- influenzaszerű megbetegedés; hidegrázás
- emelkedett májenzimszintek a vérben; emelkedett kalciumszint a vérben, kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése (leukociták); a vérlemezkékkal szembeni gyulladós reakció; a fehérvérsejtek (eozinofilek) számának növekedése
- egy immunrendszeri betegség, ami a tüdőt, bőrt, szemet és/vagy a nyirokcsomókat érintheti (szarkoidózis)
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent termelődése; az agyalapi mirigy gyulladása; pajzsmirigygyulladás
- 1-es típusú cukorbetegség, ideértve a diabéteszes ketoacidózist
- olyan állapot, amelyben az izmok a szokásosnál könnyebben válnak gyengévé és fáradttá; görcsroham
- szemgyulladás; szemfájdalom, -irritáció, -viszketés vagy -vörösség; zavaró fényérzékenység; foltok látása
- szívizomgyulladás, mely légszomj, szívritmuszavar, fáradtságérzés vagy mellkasi fájdalom formájában jelentkezhet; folyadékgyülem a szív körül; a szívburok gyulladása
- hasnyálmirigy-gyulladás; gyomorhurut; gyomorfekély vagy nyombélfekély
- megvastagodott, időnként pikkelyesen hámló bőrkinövés; apró bőrdudorok, duzzanatok vagy sebek; a haj színének megváltozása
- az inakat körülvevő ínhüvely gyulladása
- vesegyulladás
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a hemofagocitikus limfocitózis nevű betegség, amelyben az immunrendszer túl sokat állít elő a hisztiocitáknak és limfocitáknak nevezett, fertőzések ellen küzdő sejtekből, amelyek különböző tüneteket okozhatnak; a vörösvértestekkel szembeni gyulladási reakció; gyengeség, szédülés, légszomj érzése vagy sápadtnak tűnő bőr (a vörösvértestek alacsony szintjének jelei, vélhetően egy bizonyos fajta vérszegénység miatt, amelyet tiszta vörösvértest apláziának neveznek)
- a mellékpajzsmirigy alulműködése, ami izomgörcsök vagy izomösszerándulás, kimerültség és gyengeség formájában jelentkezhet
- a végtagokban fájdalmat, gyengeséget és bénulást okozó átmeneti ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma); az agy gyulladási megbetegedése, ami zavartság, láz, memóriazavarok vagy görcsrohamok formájában jelentkezhet (enkefalitisz/agyvelőgyulladás); fájdalom, zsibbadás, bizsergés vagy gyengeség a karokban vagy a lábokban; hólyag- vagy bélproblémák, beleértve a gyakoribb vizelési ingert, a vizelet-visszatartási zavart, a vizelési nehézséget és a székrekedést (gerincvelő-gyulladás); a látóideg duzzanata, ami egyik vagy mindkét szemben látáskiesést, a szemmozgásoknál fájdalmat, és/vagy színlátásvesztést okoz (látóideg-gyulladás); a gerincvelő és az agy körüli hártya gyulladása, amely nyaki merevség, fejfájás, láz, a szem fényérzékenysége, hányinger vagy hányás formájában jelentkezhet (meningitisz)
- a vérerek gyulladása
- a vékonybél kilyukadása
- epevezeték-gyulladás
- viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebbedése és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléyesedése (Stevens–Johnson-szindróma vagy toxikus epidermális nekrolízis); érzékeny, vörös dudorok a bőr alatt
- olyan betegség, amely során az immunrendszer megtámadja a szervezet váladéktermelő mirigyeit, mint pl. a könny- és nyálmirigyeket (Sjögren-szindróma)
- húgyhólyaggyulladás, ami gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítés, sürgető vizelési inger, véres vizelet, valamint alhasi fájdalom vagy nyomásérzés formájában jelentkezhet.

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban jelentették, a pembrolizumab és a kemoterápia együttes alkalmazása mellett:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- a vörösvértestek számának csökkenése; a fehérvérsejtek (neutrofilek) számának csökkenése; a vérlemezkék számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés)
- a pajzsmirigy alulműködése
- a vér csökkent káliumszintje; étvágycsökkenés
- alvászavar
- a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalmával járó ideggyulladás; fejfájás
- légszomj; köhögés
- hasmenés; hányás; hányinger; hasi fájdalom; székrekedés
- hajhullás; viszketés; bőrkiütés
- izomfájdalom és csontfájdalom; ízületi fájdalom
- fáradtságérzés; szokatlan fáradtság vagy gyengeség; láz
- az alanin-aminotranszferáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben; az aszpartát-aminotranszferáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő fertőzőes megbetegedése
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (neutrofilek), mely lázzal jár; a fehérvérsejtek (leukociták, limfociták) számának csökkenése
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása; a pajzsmirigy gyulladása; a pajzsmirigy túlműködése
- a vér csökkent nátriumszintje vagy kalciumszintje

- szédülés; az ízérzés megváltozása; erőtlenység
- szemszárazság
- szívritmuszavar
- magas vérnyomás
- tüdőgyulladás
- a belek gyulladása; gyomorhurut; szájszárazság
- májgyulladás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; a bőr gyulladása; aknészerű bőrprobléma; száraz, viszkető bőr
- izomfájdalom, izomsajgás vagy izomérzékenység; fájdalom a karokban vagy a lábokban; duzzanattal járó ízületi fájdalom
- hirtelen fellépő vesekárosodás
- duzzanat; influenzaszerű megbetegedés; hidegrázás
- a vér emelkedett bilirubinszintje; az alkalikus foszfatáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben; kóros vesefunkciós vizsgálati értékek; a vér emelkedett kalciumszintje

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a fehérvérsejtek (eozinofilek) számának növekedése
- az agyalapi mirigy gyulladása
- 1-es típusú cukorbetegség, ideértve a diabéteszes ketoacidózist
- az agy gyulladással megbetegedése, ami zavartság, láz, memóriazavarok vagy görcsrohamok formájában jelentkezhet (enkefalitisz/agyvelőgyulladás); görcsroham
- szívizomgyulladás, mely légszomj, szívritmuszavar, fáradtságérzés vagy mellkasi fájdalom formájában jelentkezhet; folyadékgyülem a szív körül; a szívburkok gyulladása
- a vérerek gyulladása
- hasnyálmirigy-gyulladás; fekély, amely a gyomorban vagy a vékonybél kezdeti szakaszán alakul ki
- megvastagodott, időnként pikkelyesen hámló bőrkinövés; a bőr foltos színvesztése; apró bőrdudorok, duzzanatok vagy sebek
- az inakat körülvevő inahüvely gyulladása
- vesegyulladás; húgyhólyaggyulladás, ami gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítéssel, sürgető vizelési ingerrel, véres vizelettel, valamint alhasi fájdalommal vagy nyomásérzéssel járhat
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a vörösvértestekkel vagy a vérlemezkékkel szembeni gyulladással szembeni reakció
- egy immunrendszeri betegség, ami a tüdőt, bőrt, szemet és/vagy a nyirokcsomókat érintheti (szarkoidózis)
- a mellékpajzsmirigy alulműködése, ami izomgörcsök vagy izomösszerándulás, kimerültség és gyengeség formájában jelentkezhet
- olyan betegség, amelyben az izmok gyengévé és fáradékonnyá válnak; a végtagokban fájdalmat, gyengeséget és bénulást okozó átmeneti ideggyulladás (Guillain–Barré-szindróma); a látóideg duzzanata, ami egyik vagy mindkét szemben látáskiesést, a szemmozgásoknál fájdalmat, és/vagy színlátásvesztést okoz (látóideg-gyulladás)
- szemgyulladás; szemfájdalom, szemirritáció, szemviszketés vagy szemvörösség; zavaró fényérzékenység; foltok látása
- a vékonybél kilyukadása
- epevezeték-gyulladás
- viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebesedése és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléelyesedése (Stevens–Johnson-szindróma); érzékeny, vörös dudorok a bőr alatt; a haj színének megváltozása
- olyan betegség, amely során az immunrendszer megtámadja a szervezet váladéktermelő mirigyait, mint pl. a könny- és nyálmirigyeket (Sjögren-szindróma)

A következő mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban jelentették, a pembrolizumab és az axitinib vagy lenvatinib együttes alkalmazása mellett:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- húgyúti fertőzések (gyakoribb vizelet inger és fájdalmas vizeletürítés)
- a vörösvértestek számának csökkenése
- a pajzsmirigy alulműködése
- étvágycsökkenés
- fejfájás; az ízérzés megváltozása
- magas vérnyomás
- légszomj; köhögés
- hasmenés; hasi fájdalom; hányinger; hányás; székrekedés
- kiütések; viszketés
- ízületi fájdalom; izom- és csontfájdalom; izomfájdalom, izomsajgás vagy izomérzékenység; fájdalom a karokban vagy a lábokban
- fáradtság érzése; szokatlan fáradtság vagy gyengeség; duzzanat; láz
- a zsírokat lebontó enzim, a lipáz emelkedett szintje; emelkedett májenzimszintek a vérben; kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a tüdő fertőzőes megbetegedése
- a fehérvérsejtek (neutrofilek, limfociták, leukociták) számának csökkenése; a vérlemezkék számának csökkenése (a szokásosnál könnyebben kialakuló véraláfutás vagy vérzés)
- a gyógyszer infúziójával összefüggő reakció
- a mellékvesék által termelt hormonok csökkent elválasztása; pajzsmirigy-túlműködés; pajzsmirigygyulladás
- csökkent nátriumszint, káliumszint vagy kalciumszint a vérben
- alvászavar
- szédülés, a karok és a lábak zsibbadásával, gyengeségének érzésével, bizsergésével vagy égő fájdalmával járó ideggyulladás; energiahány
- szemszárazság
- szívritmuszavar
- tüdőgyulladás
- a belek gyulladása; hasnyálmirigy-gyulladás; gyomorhurut; szájszárazság
- májgyulladás
- vörös színű kiemelkedő bőrkiütések, melyek néha hólyagosak; a bőr gyulladása; száraz bőr; aknészerű bőrprobléma; hajhullás
- duzzanattal járó ízületi fájdalom
- vesegyulladás
- influenzaszerű megbetegedés; hidegrázás
- a keményítőt lebontó enzim, az amiláz emelkedett szintje; emelkedett bilirubinszint a vérben; az alkalikus foszfatáz nevű májenzim emelkedett szintje a vérben; a vér emelkedett kalciumszintje

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a fehérvérsejtek (eozinofilek) számának növekedése
- az agyalapi mirigy gyulladása
- 1-es típusú cukorbetegség, ideértve a diabéteszes ketoacidózist
- olyan állapot, amelyben az izmok gyengévé és a szokásosnál könnyebben fáradttá válnak; az agy gyulladással megbetegedése, ami zavartsággal, lázzal, memóriazavarokkal vagy görcsrohamokkal járhat (enkefalitisz/agyvelőgyulladás)
- szemgyulladás; szemfájdalom, szemirritáció, szemviszketés vagy bevörösödött szem; zavaró fényérzékenység; foltok látása
- szívizomgyulladás, mely légszomj, szívritmuszavar, fáradtságérzés vagy mellkasi fájdalom formájában jelentkezhet; folyadékgyülem a szív körül
- a vérerek gyulladása
- fekély, amely a gyomorban vagy a vékonybél kezdeti szakaszán alakul ki

- száraz, viszkető bőr; megvastagodott, időnként pikkelyesen hámló bőrkinövés; a bőr foltos színvesztése; apró bőrdudorok, duzzanatok vagy sebek; a haj színének megváltozása
- az inakat körülvevő inahüvely gyulladása

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a mellékpajzsmirigy alulműködése, ami izomgörcsök vagy izomösszerándulás, kimerültség és gyengeség formájában jelentkezik
- a látóideg duzzanata, ami egyik vagy mindkét szemben látáskiesést, a szemmozgásoknál fájdalmat, és/vagy színlátásvesztést okoz (látóideg-gyulladás)
- a vékonybél kilyukadása
- viszketés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy kisebeseése és/vagy a száj vagy az orr, torok vagy a nemi szervek nyálkahártyájának kifeléyesedése (toxikus epidermális nekrolízis vagy Stevens–Johnson-szindróma)
- olyan betegség, amely során az immunrendszer megtámadja a szervezet váladéktermelő mirigyeit, mint pl. a könny- és nyálmirigyeket (Sjögren-szindróma)
- húgyhólyaggyulladás, ami gyakori és/vagy fájdalmas vizeletürítéssel, sürgető vizelési ingerrel, véres vizelettel, valamint alhasi fájdalommal vagy nyomásérzéssel járhat

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a KEYTRUDA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozban tárolandó.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel kell használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2 °C–8 °C között tárolva 96 órán át igazolt. Ebből a 96 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek.

Az infúziós oldat fel nem használt részét ne tegye el későbbi felhasználás céljából. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a KEYTRUDA?

A készítmény hatóanyaga a pembrolizumab.

Egy 4 ml-es injekciós üveg 100 mg pembrolizumabot tartalmaz.

A koncentrátum milliliterenként 25 mg pembrolizumabot tartalmaz.

Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a KEYTRUDA külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A KEYTRUDA áttetsző – enyhén opaleszkáló, színtelen –, halványsárga, 5,2–5,8 pH-jú oldat. 1 db injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az infúzió elkészítése és beadása

- Ne rázza fel az injekciós üveget!
- Várjon, amíg az injekciós üveg szobahőmérsékletűre (legfeljebb 25 °C) melegszik.
- Hígítás előtt az oldatot tartalmazó injekciós üveg legfeljebb 24 órán át tárolható hűtés nélkül (legfeljebb 25 °C-on).
- A parenterálisan alkalmazott gyógyszereknél a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem láthatók-e bennük részecskék, illetve elszíneződés. A koncentrátum áttetsző – enyhén opaleszkáló, színtelen –, halványsárga oldat. Ha látható részecskéket észlel, semmisítse meg az injekciós üveget.
- Szívja fel a szükséges mennyiségű, legfeljebb 4 ml (100 mg) koncentrátumot, és töltsse át a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-kloridot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) glükózt tartalmazó infúziós zsákba a hígított oldat elkészítéséhez. A végleges koncentrációnak 1 és 10 mg/ml között kell lennie. Minden injekciós üveg 0,25 ml többlet töltetet tartalmaz (teljes úrtartalom 4,25 ml injekciós üvegenként) annak érdekében, hogy 4 ml koncentrátum legyen kinyerhető injekciós üvegenként. Óvatos felfordítással elegyítse a hígított oldatot.
- Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatot azonnal fel használni. A hígított oldatot tilos lefagyasztani. Amennyiben a készítmény nem kerül azonnal felhasználásra, a KEYTRUDA hígítást követő kémiai és fizikai stabilitása 2 °C–8 °C között tárolva 96 órán át igazolt. Ebből a 96 órából legfeljebb 6 órán keresztül lehet a készítményt szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolni. A hűtést követően meg kell várni, hogy felhasználás előtt az injekciós üvegek és/vagy az infúziós zsákok szobahőmérsékletűre melegedjenek. A hígított oldatban néha áttetsző – fehér fehérjeszerű részecskék láthatók. Intravénásan, 30 perc alatt adja be az infúziós oldatot steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötésű 0,2–5 mikrométeres, beépített vagy kiegészítő szűrővel ellátott infúziós szerelékkel alkalmazva.
- Nem szabad egy időben, ugyanazon az infúziós szereléken keresztül, más gyógyszerekkel együtt alkalmazni.
- A KEYTRUDA egyszeri alkalmazásra való. Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.