

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu.

Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, programmed cell death-1) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bledożółtego roztwór o pH 5,2 – 5,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji (patrz punkt 5.1).

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1).

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu (patrz punkt 5.1).

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych (kryteria wyboru, patrz punkt 5.1).

Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient)

Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
- leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:

- zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.

Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 (patrz punkt 5.1).

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (patrz punkt 5.1).

Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4, 4.8 i 5.1).

Badanie na obecność MSI/MMR

Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej, należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub pacjentów w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.

W leczeniu adjuwantowym czerniaka, NDRP lub RCC, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu TNBC, pacjentkom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 8 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 9 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentki, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinny otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia (patrz również punkt 4.4)

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Zapalenie płuc	Stopień 2	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2.	Zakończyć
Zapalenie jelita grubego	Stopnie 2 lub 3	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Zapalenie nerek	Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny > 1,5 do ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień ≥ 3 ze stężeniami kreatyniny > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej
	Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenia glukozy > 250 mg/dl lub > 13,9 mmol/l) lub z kwasicą ketonową	U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć.
	Nadczynność tarczycy stopnia ≥ 3.	
	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii.
Zapalenie wątroby	Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy powyżej GGN	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
UWAGA: wytyczne dotyczące dawkowania u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC) leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych zamieszczono pod tabelą.	Stopień ≥ 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN	Zakończyć
	U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT ≥ 50% trwającym ≥ 1 tydzień	Zakończyć

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Stopień nasilenia	Modyfikacja leczenia
Reakcje skórne	Stopień 3 lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, Stevens-Johnson syndrome) lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN, toxic epidermal necrolysis)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN	Zakończyć
Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym	Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)	Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*
	Zapalenie mięśnia sercowego stopnia 3. lub 4. Zapalenie mózgu stopnia 3. lub 4. Zespół Guillain-Barré stopnia 3. lub 4.	Zakończyć
	Stopień 4 lub nawracające stopnia 3.	Zakończyć
Reakcje związane z infuzją dożylną	Stopnie 3 lub 4	Zakończyć

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.

* Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w ciągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane.

Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych o podłożu immunologicznym stopnia 3., chyba że w Tabeli 1 stwierdzono inaczej.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem w raku nerkowokomórkowym (ang. RCC)
U pacjentów z RCC leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem patrz ChPL informacje dotyczące dawkowania aksytynibu. Podczas stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem zwiększenie dawki aksytynibu powyżej dawki początkowej wynoszącej 5 mg można rozważyć w odstępach co najmniej 6-tygodniowych (patrz punkt 5.1).

W przypadku zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC) leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem:

- Jeżeli aktywność AlAT lub AspAT przekroczy co najmniej 3-krotnie, ale mniej niż 10-krotnie GGN, bez towarzyszącego temu zwiększeniu stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej 2-krotnie powyżej GGN, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA oraz aksytynibu do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1. Można rozważyć leczenie kortykosteroidami. Po ustąpieniu objawów można rozważyć ponowne włączenie jednego leku, a następnie obu leków. W przypadku ponownego włączenia aksytynibu można rozważyć zmniejszenie jego dawki zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL dla aksytynibu.

- Jeżeli aktywność AlAT lub AspAT przekroczy co najmniej 10-krotnie GGN lub przekroczy co najmniej 3-krotnie GGN z towarzyszącym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej co najmniej 2-krotnie powyżej GGN, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA i aksytynibu oraz rozważyć leczenie kortykosteroidami.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem

W przypadku stosowania w skojarzeniu z lenwatynibem, należy odpowiednio przerwać podawanie jednego lub obydwu produktów leczniczych. Należy wstrzymać podawanie lenwatynibu, zmniejszyć dawkę lub zakończyć podawanie zgodnie z instrukcjami podanymi w ChPL lenwatynibu dotyczącymi jednoczesnego podawania z pembrolizumabem. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać kartę dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA (patrz także Ulotka dla pacjenta).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z czerniakiem lub z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu umożliwienia identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę własną i numer serii podawanego produktu.

Ocena ekspresji PD-L1

W przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej istotny jest wybór dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody w celu zminimalizowania fałszywie ujemnych lub fałszywie dodatnich wyników oznaczeń.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego o podłożu immunologicznym należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia ≤ 1 należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2. (patrz punkt 4.2).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3 (patrz punkt 4.2). Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa

0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2).

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4. (patrz punkt 4.2).

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii o podłożu immunologicznym może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne (patrz punkt 4.2). W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasica ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej (patrz punkt 4.2).

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności przerywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy (patrz punkt 4.2).

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2).

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i niedoczynność przytarczyc (patrz punkty 4.2 i 4.8).

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego o podłożu immunologicznym stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Działania niepożądanego związane z przeszczepieniem

Odrzucenie przeszczepionego narządu litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu.

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, Haematopoietic Stem Cell Transplant)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu HSCT po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem, występowały przypadki choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host Disease) i choroby zarostowej żył wątrobowych (ang. VOD, Veno-Occlusive Disease). Do czasu udostępnienia większej liczby danych w każdym przypadku należy dokonywać starannej oceny korzyści osiągniętych dzięki HSCT oraz możliwego zwiększenia ryzyka powikłań związanych z przeszczepieniem (patrz punkt 4.8).

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

U pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie po leczeniu pembrolizumabem, zgłaszano przypadki ostrej choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w tym choroby GVHD zakończonej śmiercią. U pacjentów, u których wystąpiła GVHD po zabiegu przeszczepienia, może występować zwiększone ryzyko GVHD po leczeniu pembrolizumabem. W przypadku pacjentów po allogenicznym HSCT w wywiadzie należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia pembrolizumabem do możliwego ryzyka wystąpienia GVHD.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu (patrz punkt 4.2). Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 5.1).

Środki ostrożności specyficzne dla choroby

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z gorszym rokowaniem i (lub) z agresywną postacią choroby, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. W przypadku osób z rakiem urotelialnym odnotowano większą liczbę zgonów w ciągu 2 miesięcy w grupie przyjmującej pembrolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (patrz punkt 5.1). Czynniki związane z wczesnymi zgonami obejmowały chorobę szybko postępującą w trakcie wcześniejszej terapii pochodnymi platyny oraz przerzuty do wątroby.

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu raka urotelialnego u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10

Populacja badana w badaniu KEYNOTE-052, dobrana z uwzględnieniem rokowania i charakterystyki choroby w punkcie początkowym badania, obejmowała część pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, dla których korzyści oceniono w badaniu porównawczym (KEYNOTE-361). W badaniu KEYNOTE-361 w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię odnotowano większą liczbę zgonów w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie (patrz punkt 5.1). Nie można było zidentyfikować żadnych konkretnych czynników związanych z wczesnymi zgonami. Przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy kwalifikują się do chemioterapii złożonej opartej na karboplatynie, lekarze powinni wziąć pod uwagę opóźnione rozpoczęcie działania pembrolizumabu. Do badania KEYNOTE-052 włączono również pacjentów kwalifikujących się do monochemioterapii, dla których dane z badania randomizowanego nie są dostępne. Dodatkowo, nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w gorszym stanie (np. ze stopniem sprawności 3 w skali ECOG), którzy nie mogą być zakwalifikowani do chemioterapii. Z tego względu w tej populacji pembrolizumab należy stosować ostrożnie, po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z NDRP

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.2 i 4.8). Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią).

W badaniu KEYNOTE-042 większą liczbę zgonów w okresie 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a następnie długoterminowy korzystny wpływ na przeżycie odnotowano w grupie otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię (patrz punkt 5.1).

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi

Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych jest większa w przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się każda ze składowych takiej terapii (patrz punkty 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonych, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią) (patrz punkt 5.1).

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR

Dane dotyczące bezpośredniego porównania stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem i stosowania pembrolizumabu w monoterapii są niedostępne. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR, lekarze powinni rozważyć stosunek korzyści do ryzyka dostępnych metod leczenia (pembrolizumab w monoterapii lub pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem).

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem

U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)

Podczas podawania pembrolizumabu z aksytynibem pacjentom z zaawansowanym RCC zgłaszano wyższe niż przewidywane częstości zwiększenia aktywności AlAT i AspAT o nasileniu stopni 3 i 4 (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić aktywność enzymów wątrobowych i monitorować je okresowo w trakcie całego leczenia. Można rozważyć częstsze monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych niż jest to zalecane w przypadku stosowania tych leków w monoterapii. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania obu leków (patrz punkt 4.2 i ChPL dotycząca aksytynibu).

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR

W badaniu KEYNOTE-177 współczynniki ryzyka (ang. HR, Hazard ratio) dla zdarzeń dotyczących całkowitego przeżycia były wyższe w przypadku stosowania pembrolizumabu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia, przy czym później wykazano długoterminowy korzystny wpływ pembrolizumabu na przeżycie (patrz punkt 5.1).

Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z BTC

Zapalenie dróg żółciowych i zakażenia dróg żółciowych nie są rzadkością u pacjentów z BTC. W badaniu KEYNOTE-966 zgłaszano zdarzenia związane z zapaleniem dróg żółciowych w obu grupach leczenia (11,2% [n=59] uczestników grupy otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią i 10,3% [n=55] uczestników grupy otrzymującej placebo z chemioterapią). W badaniu KEYNOTE-966 pacjenci ze stentami i drenami dróg żółciowych (n=74) mieli zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia dróg żółciowych i zakażeń dróg żółciowych (39,4% [n=13] uczestników grupy otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią w porównaniu z 29,3% [n=12] uczestników grupy otrzymującej placebo z chemioterapią). Pacjenci z BTC (zwłaszcza osoby ze stentami dróg żółciowych) powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia rozwoju zapalenia dróg żółciowych lub zakażeń dróg żółciowych przed rozpoczęciem leczenia i regularnie w jego trakcie.

Pacjenci wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych

Z udziału w badaniach klinicznych wyłączeni byli pacjenci z następującymi stanami chorobowymi: pacjenci z aktywnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; ze stopniem sprawności ≥ 2 w skali ECOG (z wyjątkiem pacjentów z rakiem urotelialnym i RCC); z zakażeniem wirusem HIV, wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C (z wyjątkiem pacjentów z BTC); z aktywną układową chorobą autoimmunologiczną; ze śródmiąższowym zapaleniem płuc; z zapaleniem płuc w wywiadzie, u których było konieczne zastosowanie ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami; z ciężką nadwrażliwością na inne przeciwciała monoklonalne w wywiadzie; pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne oraz pacjenci z wywiadem ciężkich działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanym jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (w dawce > 10 mg/dobę prednizonu lub dawki równoważnej) przez ponad 12 tygodni. Pacjenci z aktywnym zakażeniem byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i wymagane było wyleczenie zakażenia przed podaniem im pembrolizumabu. Pacjenci, u których aktywne zakażenie wystąpiło podczas leczenia pembrolizumabem otrzymywali odpowiednią terapię. Pacjenci z klinicznie istotnymi wyjściowymi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny $> 1,5$ x GGN) lub wątroby (stężenie bilirubiny $> 1,5$ x GGN, AspAT, AlAT $> 2,5$ x GGN przy nieobecności przerzutów w wątrobie) byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych, zatem dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej (patrz punkt 5.1).

Po starannym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u tych pacjentów pod warunkiem odpowiedniego postępowania.

Karta dla pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy KEYTRUDA muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi postępowania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA. Pacjent każdorazowo przy przepisaniu produktu leczniczego otrzyma kartę dla pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych pembrolizumabu z innymi lekami. Ze względu na fakt, że pembrolizumab jest usuwany z krążenia w wyniku przemian katabolicznych, nie przewiduje się występowania interakcji metabolicznych z innymi lekami.

Należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania pembrolizumabu ze względu na możliwość ich wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność pembrolizumabu. Jednakże układowo podawane kortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne mogą być stosowane po rozpoczęciu terapii pembrolizumabem w celu leczenia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4). Kortykosteroidy można również stosować w ramach premedykacji, jeżeli pembrolizumab jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, w celu zapobiegania wymiotom i (lub) aby łagodzić działania niepożądane związane z chemioterapią.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia pembrolizumabem i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania pembrolizumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu pembrolizumabu na reprodukcję; jednakże w mysim modelu ciąży wykazano, że blokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększonej częstości poronień (patrz punkt 5.3). Na podstawie mechanizmu działania leku wyniki te wskazują, że stosowanie pembrolizumabu w okresie ciąży może stwarzać ryzyko uszkodzenia płodu, w tym zwiększonej liczby poronień lub martwych urodzeń. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny należące do klasy G4 (IgG4) przenikają przez barierę łożyskową; zatem pembrolizumab, jako przeciwciało podklasy IgG4, może przenikać od matki do rozwijającego się płodu. Nie należy stosować pembrolizumabu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pembrolizumabu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy pembrolizumab przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na fakt, iż wiadomo, że przeciwciała mogą przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie pembrolizumabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia pembrolizumabem dla matki.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących ewentualnego wpływu pembrolizumabu na płodność. W trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym nie obserwowano istotnego wpływu produktu leczniczego na układ rozrodczy samców i samic małp (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pembrolizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”). Częstości występowania podane poniżej i w Tabeli 2 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

Pembrolizumab w monoterapii (patrz punkt 4.2)

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną (patrz punkt 4.4). Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (patrz punkt 4.2)

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 5183 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (52%), nudności (52%), zmęczenie (35%), biegunka (33%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie łaknienia (28%), zmniejszenie liczby neutrofilii (27%) i neutropenia (25%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 82% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 75% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, a u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one

z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Pembrolizumab w skojarzeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. TKI, tyrosine kinase inhibitor) (patrz punkt 4.2)

W przypadku podawania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL aksytynibu lub lenwatynibu. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania lenwatynibu związane z zaawansowanym RCC podano w ChPL produktu leczniczego Kisplyx, a z zaawansowanym rakiem endometrium w ChPL produktu leczniczego Lenvima. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania aksytynibu związane z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych, patrz także punkt 4.4.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem w zaawansowanym RCC oraz w skojarzeniu z lenwatynibem w zaawansowanym raku endometrium oceniono w badaniach klinicznych łącznie u 1456 pacjentów z zaawansowanym RCC lub zaawansowanym rakiem endometrium, którzy otrzymywali odpowiednio 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie z aksytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub lenwatynibem w dawce 20 mg raz na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały biegunka (58%), nadciśnienie tętnicze (54%), niedoczynność tarczycy (46%), zmęczenie (41%), zmniejszone łaknienie (40%), nudności (40%), ból stawów (30%), wymioty (28%), zmniejszenie masy ciała (28%), dysfonia (28%), ból brzucha (28%), białkomocz (27%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (26%), wysypka (26%), zapalenie jamy ustnej (25%), zaparcia (25%), ból kostno-mięśniowy (23%), ból głowy (23%) i kaszel (21%). Działania niepożądane stopnia 3. - 5. u pacjentów z RCC występowały z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem i 71% w przypadku stosowania tylko sunitynibu. Działania niepożądane stopnia 3. - 5. u pacjentów z rakiem endometrium występowały z częstością wynoszącą 89% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem i 73% w przypadku stosowania samej chemioterapii.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem[†]

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często			infekcje dróg moczowych
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatynibem
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia	niedokrwistość
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia	neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia
Niezbyt często	leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	eozynofilia	eozynofilia
Rzadko	limfohistiocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	niedokrwistość hemolityczna, immunologiczna trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z infuzją dożylną*	reakcja związana z infuzją dożylną*	reakcja związana z infuzją dożylną*
Niezbyt często	sarkoidoza*		
Rzadko		sarkoidoza	
Częstość nieznana	odrzućenie przeszczepionego narządu łitego		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy*	niedoczynność tarczycy*	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy	niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie tarczycy*, nadczynność tarczycy*	niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy*
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy*, zapalenie przysadki mózgowej*, zapalenie tarczycy*	zapalenie przysadki mózgowej*	zapalenie przysadki mózgowej*
Rzadko	niedoczynność przytarczyc	niedoczynność przytarczyc	niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1*	cukrzyca typu 1*	cukrzyca typu 1*
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		bezsenna	
Często	bezsenna		bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból łłowy	neuropatia obwodowa, ból łłowy	ból łłowy, zaburzenia smaku

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatynibem
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	zawroty głowy, zaburzenia smaku, letarg	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg
Niezbyt często	zespół miasteniczny*, epilepsja	zapalenie mózgu*, epilepsja	zespół miasteniczny*, zapalenie mózgu*
Rzadko	zespół Guillain-Barré*, zapalenie mózgu*, zapalenie rdzenia kręgowego*, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne)*	zespół miasteniczny, zespół Guillain-Barré*, zapalenie nerwu wzrokowego	zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka*		zapalenie błony naczyniowej oka*
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	zapalenie błony naczyniowej oka*	zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	zaburzenia rytmu serca [‡] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca [‡] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca [‡] (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	zapalenie mięśnia sercowego*, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdza	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	
Niezbyt często		zapalenie naczyń*	zapalenie naczyń*
Rzadko	zapalenie naczyń*		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc*	zapalenie płuc*	zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha*, zaparcia	biegunka, ból brzucha*, nudności, wymioty, zaparcia
Często	zapalenie jelita grubego*, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego*, zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	zapalenie trzustki*, zapalenie żołądka*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*	owrzodzenie przewodu pokarmowego*
Rzadko	perforacja jelita cienkiego	perforacja jelita cienkiego	perforacja jelita cienkiego

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatynibem
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często	zapalenie wątroby*	zapalenie wątroby*	zapalenie wątroby*
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	świąd*, wysypka*	łysienie, świąd*, wysypka*	wysypka*, świąd*
Często	ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo*, wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne*, rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk	ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, suchość skóry, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, łysienie
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, bielactwo*, grudki	wyprysk, rogowacenie liszajowate*, łuszczyca, bielactwo*, grudki, zmiana koloru włosów
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka	zespół Stevensa-Johnsona, rogowacenie liszajowate*, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów	ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe*, zapalenie mięśni*, bóle kończyn
Często	zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*	zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*	zapalenie stawów*
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna*	zapalenie pochewki ścięgna*	zapalenie pochewki ścięgna*
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		ostre uszkodzenie nerek	zapalenie nerek*
Niezbyt często	zapalenie nerek*	zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka	zmęczenie, astenia, obrzęk*, gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	obrzęk*, objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aktytynibem lub lenwatynibem
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy	

[†]Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tabeli 2 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

[‡]Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

*Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza)
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna)
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy)
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy)
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym)
- nadczynność tarczycy (choroba Basedowa)
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej)
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa)
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie)
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu)
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna)
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego)
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych)
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego)
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego)
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic)
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc)
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)

- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit)
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka oraz krwotoczne zapalenie żołądka)
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym)
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy)
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby)
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym)
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych)
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych)
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszcząca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczące zapalenie skóry, uogólnione złuszczące zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwyty skórne na podłożu toksycznym)
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek)
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy)
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi)
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza)
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym)
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien)
- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek)
- obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu)

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane na temat wymienionych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zebrano od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w czterech wielkościach dawek (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych (patrz punkt 5.1). W punkcie 4.4 przedstawiono zalecenia postępowania w odniesieniu do tych działań niepożądanych.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4)

Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc wystąpiło u 324 (4,2%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,9 miesiąca (zakres: od 2 dni do 27,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 51,0+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,9%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 131 (1,7%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 196 pacjentów, u 6 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie płuc wystąpiło u 230 (6,1%) pacjentów z NDRP, w tym zapalenie płuc stopnia 2., 3., 4. lub 5. stwierdzono odpowiednio u 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) i 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej. U pacjentów z cHL, częstość występowania zapalenia płuc (wszystkich stopni) zawierała się w przedziale od 5,2% do 10,8%, odpowiednio, u pacjentów z cHL biorących udział w badaniu KEYNOTE-087 (n=210) i w badaniu KEYNOTE-204 (n=148).

Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 158 (2,1%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 49 (0,6%), 82 (1,1%) i 6 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 4,3 miesiąca (zakres: od 2 dni do 24,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 45,2 miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 48 (0,6%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 132 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z CRC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=153) częstość występowania zapalenia jelita grubego wynosiła 6,5% (wszystkich stopni), w tym 2,0% stanowiły działania stopnia 3., a 1,3% działania stopnia 4.

Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

Zapalenie wątroby wystąpiło u 80 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 12 (0,2%), 55 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: od 8 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 29,0+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 37 (0,5%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 60 pacjentów.

Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek wystąpiło u 37 (0,5%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 11 (0,1%), 19 (0,2%) i 2 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: od 12 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: od 6 dni do 28,2+ miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 17 (0,2%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 25 pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksesem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 74 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 34 (0,4%), 31 (0,4%) i 4 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy wynosiła 5,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,7 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 3 dni do 40,1+ miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 13 (0,2%) pacjentów. Niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła u 28 pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 52 (0,7%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 23 (0,3%), 24 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: od 3 dni do 48,1+ miesiąca). Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 (0,2%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 23 pacjentów, u 8 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 394 (5,2%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 108 (1,4%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 miesiąca (zakres: od 4 dni do 43,1+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 326 (82,7%) pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa. Częstość występowania nadczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 11,0%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 939 (12,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 687 (9,0%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 25,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 2 dni do 63,0+ miesiąca). Niedoczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 216 (23,0%) pacjentów, u 16 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 46,2% (wszystkich stopni), przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 18,5%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie reakcje skórne o podłożu immunologicznym wystąpiły u 130 (1,7%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3., 4. lub 5. odpowiednio u 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) i 1 (< 0,1%) pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 2 dni do 25,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 47,1+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 18 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 95 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w klasycznym chłoniaku Hodgkina

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-013, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 6 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 1 pacjent zgłosił przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U dwóch pacjentów wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych, która w jednym przypadku miała skutek śmiertelny. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołowszczepienny po przeszczepieniu.

Spośród 32 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 16 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 7 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w dwóch przypadkach miała skutek śmiertelny. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zespołu okołowszczepiennego po przeszczepieniu.

Spośród 14 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-204, którzy przeszli do etapu allogenicznego przeszczepienia HSCT po leczeniu pembrolizumabem, 8 pacjentów zgłosiło ostrą postać choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD), a 3 pacjentów zgłosiło przewlekłą postać GVHD, która w żadnym przypadku nie miała skutku śmiertelnego. U żadnego pacjenta nie wystąpiła choroba zarostowa żył wątrobowych. U jednego pacjenta stwierdzono zespół okołowszczepienny po przeszczepieniu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych podczas stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem w raku nerkowokomórkowym (ang. RCC)

W badaniu klinicznym z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, którym podawano pembrolizumab w skojarzeniu z aktyty nibem obserwowano wyższe niż przewidywane zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (20%) i aminotransferazy asparaginianowej (13%) o nasileniu stopni 3. i 4. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: od 7 dni do 19,8 miesiąca). U 94% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej co najmniej 3-krotnie powyżej GGN (stopnie 2-4, n=116), aktywność aminotransferazy alaninowej powróciła do stopni 0-1. U 59% pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej zastosowano ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami. U 92 (84%) pacjentów, u których reakcja ustąpiła wznowiono leczenie pembrolizumabem (3%) lub aktyty nibem (31%) w monoterapii albo włączono ponownie oba te leki (50%). U 55% z tych pacjentów nie doszło do ponownego zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie powyżej GGN, natomiast u pacjentów, u których taka reakcja wystąpiła ponownie, doszło do jej ustąpienia we wszystkich przypadkach. Nie występowały zdarzenia ze strony wątroby o nasileniu w stopniu 5.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 9,4% – zmniejszenie liczby limfocytów, 7,4% – zmniejszenie stężenia sodu, 5,8% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 5,3% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,3% – zwiększenie stężenia glukozy, 3,3% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 3,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,6% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,3% – zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% – zwiększenie stężenia potasu, 1,9% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,8% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,8% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,7% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,4% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,3% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 1,2% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,8% – zmniejszenie liczby leukocytów, 0,7% – zwiększenie stężenia magnezu, 0,5% – zwiększenie stężenia sodu, 0,4% – zwiększenie stężenia hemoglobiny, 0,2% – zmniejszenie stężenia magnezu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 39,9% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 25,5% – zmniejszenie liczby limfocytów, 23,3% – zmniejszenie liczby leukocytów, 20,8% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 13,7% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 10,4% – zmniejszenie stężenia sodu, 7,7% – zmniejszenie stężenia potasu, 7,3% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,7% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 5,5% – zwiększenie stężenia glukozy, 5,3% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,6% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 3,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,4% – zwiększenie stężenia potasu, 3,1% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 2,8% – zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, 2,6% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,7% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,0% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,5% – zwiększenie stężenia sodu oraz 0,1% – zwiększenie stężenia hemoglobiny.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aktyty nibem lub lenwatynibem zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 23,0% – zwiększenie aktywności lipazy (nie oznaczone u pacjentów leczonych pembrolizumabem i aktyty nibem), 12,0% – zmniejszenie liczby limfocytów, 11,4% – zmniejszenie stężenia sodu, 11,2% – zwiększenie aktywności amylazy, 11,2% – zwiększenie stężenia triglicerydów, 10,4% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 8,9% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 7,8% – zwiększenie stężenia glukozy, 6,8% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 6,1% – zmniejszenie stężenia potasu, 5,1% – zwiększenie stężenia potasu, 4,5% – zwiększenie stężenia cholesterolu, 4,4% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 4,2% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,0% – zmniejszenie stężenia magnezu, 3,5% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 3,1% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 3,0% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 2,8% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 2,2% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,7% – zmniejszenie liczby krwinek białych, 1,6% – zwiększenie stężenia magnezu, 1,5% – wydłużenie czasu protrombinowego (zwiększenie INR), 1,4% –

zmniejszenie stężenia glukozy, 1,2% – zmniejszenie stężenia albuminy, 1,2% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,4% – zwiększenie stężenia sodu, 0,1% – zwiększenie stężenia hemoglobiny.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie, 200 mg co trzy tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u 36 (1,8%) z 2034 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi, z czego u 9 pacjentów (0,4%) odnotowano przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko pembrolizumabowi. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie oceniano u 161 dzieci i młodzieży w wieku od 9 miesięcy do 17 lat z zaawansowanym czerniakiem, chłoniakiem lub z zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1 w badaniu fazy I/II KEYNOTE-051. Populacja pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkinga (n=22) obejmowała pacjentów w wieku od 11 do 17 lat. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych leczonych pembrolizumabem. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (zgłaszanych u co najmniej 20% dzieci i młodzieży) należały gorączka (33%), wymioty (30%), ból głowy (26%), bóle brzucha (22%), niedokrwistość (21%), kaszel (21%) i zaparcia (20%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. U siedemdziesięciu sześciu (47,2%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane stopnia 3. do 5., przy czym u 5 (3,1%) pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, które doprowadziło do zgonu. Częstości występowania obejmują wszystkie zgłaszane działania niepożądane produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. Obecnie nie są dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu u młodzieży z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC i III leczonych w leczeniu adjuwantowym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1). Kod ATC: L01FF02

Mechanizm działania

Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy

KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.

Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych oceniono stosowanie pembrolizumabu podawanego w dawkach wynoszących 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie u pacjentów z czerniakiem lub wcześniej leczonym NDRP. Na podstawie modelowania i symulacji zależności ekspozycji od dawki dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w przypadku podawania w dawkach wynoszących 200 mg co 3 tygodnie, 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni (patrz punkt 4.2).

Czerniak

Badanie KEYNOTE-006: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z czerniakiem nieleczonych wcześniej ipilimumabem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-006, wielośrodowym, otwartym badaniu fazy III z grupą kontrolną dotyczącym leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni ipilimumabem. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (n=279) lub co 3 tygodnie (n=277) lub ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie (n=278). Nie było wymagane, aby pacjenci z mutacją czerniaka BRAF V600E byli wcześniej leczeni inhibitorami BRAF.

Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuację leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 12 tygodniach, następnie co 6 tygodni do tygodnia 48., a później co 12 tygodni.

Spośród 834 pacjentów uczestniczących w badaniu, 60% stanowili mężczyźni, 44% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku 62 lata [zakres: od 18 do 89 lat]), a 98% było rasy białej. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów było w stadium choroby M1c, u 9% występowały w wywiadach przerzuty do mózgu, 66% osób nie było wcześniej leczonych, a 34% pacjentów przeszło jedną terapię. U 31% wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 1, u 69% wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wyniósł 0, a u 32% stwierdzono zwiększenie aktywności LDH. Mutacje genu BRAF obecne były u 302 (36%) pacjentów. Wśród pacjentów z guzem posiadającym mutację BRAF, 139 (46%) było leczonych wcześniej inhibitorem BRAF.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas przeżycia wolny od progresji choroby [ang. PFS, Progression Free Survival, oceniany za pomocą zintegrowanego systemu oceny radiologicznej i onkologicznej (ang. IRO, Integrated Radiology and Oncology Assessment), zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) wersja 1.1) i przeżycie całkowite (ang. OS, Overall Survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. ORR, Objective Response Rate) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 3 podsumowano główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów nieleczonych wcześniej ipilimumabem, które zebrano

podczas analizy końcowej przeprowadzonej po okresie kontrolnym wynoszącym co najmniej 21 miesięcy. Na Rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS, opracowane na podstawie wyników analizy końcowej.

Tabela 3: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-006

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=277	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 tygodnie n=279	Ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=278
Przeżycie całkowite (OS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	119 (43%)	122 (44%)	142 (51%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,68 (0,53; 0,86)	0,68 (0,53; 0,87)	---
Wartość p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie uzyskano (24, NA)	Nie uzyskano (22, NA)	16 (14, 22)
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	183 (66%)	181 (65%)	202 (73%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,61 (0,50; 0,75)	0,61 (0,50; 0,75)	---
Wartość p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,1 (2,9; 7,2)	5,6 (3,4; 8,2)	2,8 (2,8; 2,9)
Najlepsza obiektywna odpowiedź			
ORR % (95% CI)	36% (30, 42)	37% (31, 43)	13% (10, 18)
Odpowiedź całkowita	13%	12%	5%
Odpowiedź częściowa	23%	25%	8%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie[‡]			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (2,0; 22,8+)	Nie uzyskano (1,8; 22,8+)	Nie uzyskano (1,1+; 23,8+)
Odsetek (%) osób z utrzymującą się odpowiedzią w 18. miesiącu	68% [§]	71% [§]	70% [§]

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

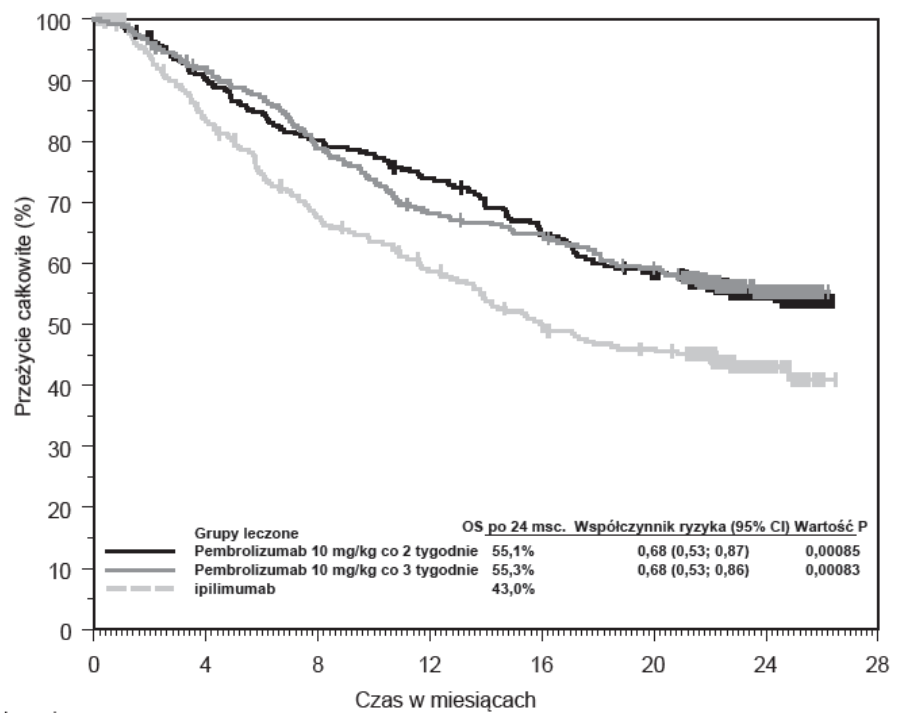
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

§ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NA = niedostępne

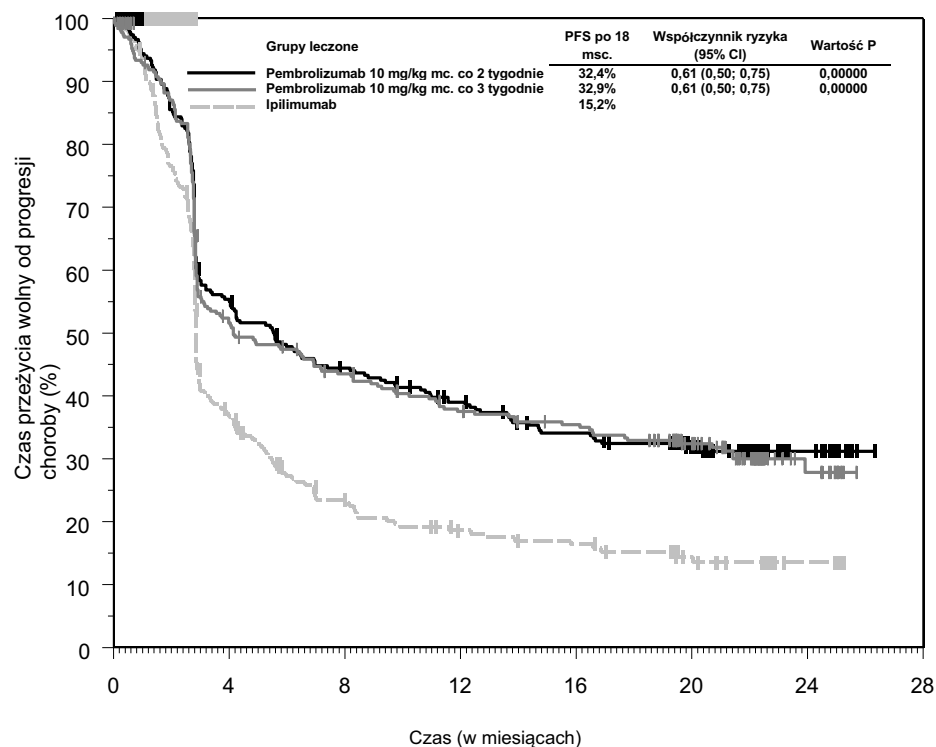
Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-006 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

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

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-006 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	Czas (w miesiącach)							
	0	4	8	12	16	20	24	28
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie:	279	148	116	98	82	52	16	0
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	277	136	111	91	84	60	13	0
Ipilimumab:	278	88	48	34	29	16	5	0

Badanie KEYNOTE-002: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z czerniakiem, którzy byli wcześniej leczeni ipilimumabem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-002, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli wcześniej leczeni ipilimumabem oraz inhibitorem BRAF lub MEK w przypadku występowania mutacji BRAF V600. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 (n=180) lub 10 mg/kg mc. (n=181) co 3 tygodnie, lub do chemioterapii (n=179, w tym z zastosowaniem dakarbazyny, temozolomidu, karboplatyny, paklitakselu lub karboplatyny z paklitakselem). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi lub leczonych immunosupresyjnie; a dodatkowo z wywiadem ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem ipilimumabem, określanych jako wszelkie objawy toksyczności stopnia 4. lub objawy toksyczności stopnia 3. wymagające leczenia kortykosteroidami (> 10 mg/dobę prednizonu lub dawka równoważna) przez ponad 12 tygodni; z występującymi aktualnie działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 2 . związanymi z wcześniejszym stosowaniem ipilimumabu; z wywiadem ciężkiej nadwrażliwości na inne przeciwciała monoklonalne; z wywiadem zapaleń płuc lub śródmiąższowych nacieków zapalnych w obrębie płuc; zakażeniem wirusami HIV, HBV lub HCV i stanem sprawności ≥ 2 w skali ECOG.

Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 12 tygodniach, następnie co 6 tygodni do tygodnia 48., a później co 12 tygodni. Pacjenci poddawani chemioterapii, u których po pierwszej planowej ocenie zaawansowania choroby w ramach badania doszło do progresji choroby potwierdzonej na drodze niezależnej weryfikacji, mieli możliwość zmiany leczenia i otrzymywania

pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie metodą podwójnie zaślepionej próby.

Spośród 540 pacjentów, 61% stanowili mężczyźni, 43% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku 62 lata [zakres: od 15 do 89 lat]), a 98% było rasy białej. Osiemdziesiąt dwa procent pacjentów było w stadium choroby M1c, u 73% z nich zastosowano wcześniej co najmniej dwie, a u 32% co najmniej trzy terapie układowe z powodu zaawansowanego czerniaka. Czterdzieści pięć procent pacjentów miało wynik oceny stanu sprawności wynoszący 1 w skali ECOG, u 40% stwierdzono podwyższoną aktywność LDH, a u 23% wykryto mutację genu BRAF w guzie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie IRO zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 4 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem, które zebrano podczas analizy końcowej, a na Rycinie 3 umieszczono krzywą Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. W obydwu grupach leczenia pembrolizumabem obserwowano lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu z chemioterapią i nie stwierdzono różnic między dawkami pembrolizumabu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pembrolizumabem a chemioterapią podczas analizy końcowej przeżycia całkowitego, która nie została skorygowana o potencjalnie zakłócający efekt zmiany leczenia. Spośród pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczenia chemioterapią, 55% zmieniło leczenie i otrzymywało leczenie pembrolizumabem.

Tabela 4: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-002

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=180	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie n=181	Chemioterapia n=179
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	150 (83%)	144 (80%)	172 (96%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,58 (0,46; 0,73)	0,47 (0,37; 0,60)	---
Wartość p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,9 (2,8; 3,8)	3,0 (2,8; 5,2)	2,8 (2,6; 2,8)
Przeżycie całkowite (OS)			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	123 (68%)	117 (65%)	128 (72%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,86 (0,67; 1,10)	0,74 (0,57; 0,96)	---
Wartość P [†]	0,1173	0,0106 [‡]	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	13,4 (11,0; 16,4)	14,7 (11,3; 19,5)	11,0 (8,9; 13,8)
Najlepsza obiektywna odpowiedź			
ORR % (95% CI)	22% (16, 29)	28% (21, 35)	5% (2, 9)
Odpowiedź całkowita	3%	7%	0%
Odpowiedź częściowa	19%	20%	5%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie[§]			
Mediana w miesiącach (zakres)	22,8 (1,4+; 25,3+)	Nie uzyskano (1,1+; 28,3+)	6,8 (2,8; 11,3)
Odsetek (%) osób z utrzymującą się odpowiedzią w 12. miesiącu	73% [¶]	79% [¶]	0% [¶]

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

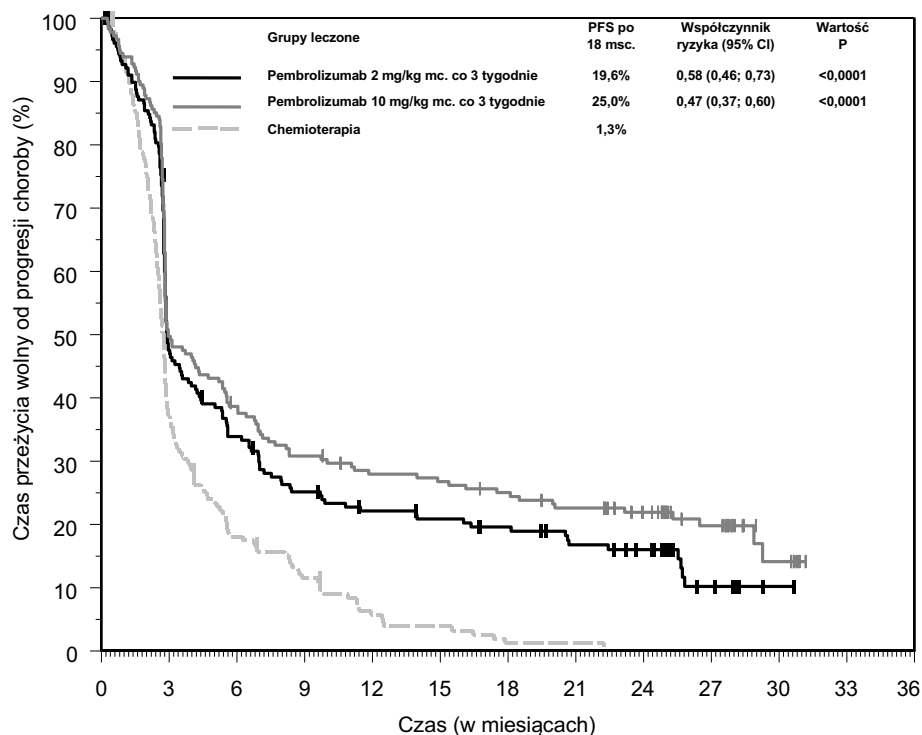
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź na podstawie analizy końcowej

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-002 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem							
Pembrolizumab 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	180	59	36	29	19	1	0
Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie:	181	69	48	42	30	5	0
Chemioterapia:	179	31	9	2	1	0	0

Badanie KEYNOTE-001: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z czerniakiem wcześniej nieleczonych i leczonych ipilimumabem

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oceniano w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, KEYNOTE-001. Skuteczność pembrolizumabu była oceniana u 276 pacjentów z dwóch podgrup. W jednej podgrupie znajdowali się pacjenci wcześniej leczeni ipilimumabem (oraz inhibitorem BRAF lub MEK w przypadku występowania mutacji BRAF V600), a w drugiej - pacjenci, u których wcześniej nie stosowano ipilimumabu. Pacjentów przydzielano w sposób losowy do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Kryteria wykluczenia były podobne jak w badaniu KEYNOTE-002.

Spośród 89 pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc., którzy wcześniej byli leczeni ipilimumabem, 53% stanowili mężczyźni, 33% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku wynosiła 59 lat [zakres: od 18 do 88 lat]). Wszyscy pacjenci poza dwiema osobami byli rasy białej. Osiemdziesiąt cztery procent pacjentów było w stadium choroby M1c, a 8% miało w wywiadach występowanie przerzutów do mózgu. U siedemdziesięciu procent pacjentów zastosowano wcześniej co najmniej dwie, a u 35% co najmniej trzy terapie układowe z powodu zaawansowanego czerniaka. Mutacje BRAF stwierdzono u 13% populacji badanej. Wszyscy pacjenci z obecnością mutacji genu BRAF w guzie byli wcześniej leczeni inhibitorem BRAF.

Spośród 51 pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc., którzy nie byli wcześniej leczeni ipilimumabem, 63% stanowili mężczyźni, 35% było w wieku ≥ 65 lat (mediana wieku wynosiła 60 lat [zakres: od 35 do 80 lat]). Wszyscy pacjenci poza jedną osobą byli rasy białej.

Sześćdziesiąt trzy procent pacjentów było w stadium choroby M1c, a 2% miało w wywiadach występowanie przerzutów do mózgu. Czterdzieści pięć procent pacjentów nie przyjmowało wcześniej leczenia z powodu zaawansowanego czerniaka. Mutacje BRAF stwierdzono u 20 (39%) pacjentów. Spośród pacjentów z obecnością mutacji genu BRAF w guzie, 10 (50%) było wcześniej leczonych inhibitorem BRAF.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) w niezależnej ocenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: wskaźnik kontroli choroby (ang. DCR, disease control rate [z uwzględnieniem odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej i choroby stabilnej]), czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Odpowiedź na leczenie oceniana była w odstępach 12-tygodniowych. W Tabeli 5 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentów wcześniej leczonych lub nieleczonych ipilimumabem, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. na podstawie danych zebranych po okresie kontrolnym wynoszącym co najmniej 30 miesięcy dla wszystkich pacjentów.

Tabela 5: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-001

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej leczonych ipilimumabem n=89	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej nieleczonych ipilimumabem n=51
Najlepsza obiektywna odpowiedź* z zastosowaniem IRO†		
ORR % (95% CI)	26% (17; 36)	35% (22; 50)
Odpowiedź całkowita	7%	12%
Odpowiedź częściowa	19%	24%
Wskaźnik kontroli choroby %‡	48%	49%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie§		
Mediana w miesiącach (zakres)	30,5 (2,8+; 30,6+)	27,4 (1,6+; 31,8+)
Odsetek (%) osób z utrzymującą się odpowiedzią w 24. miesiącu¶	75%	71%
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)		
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,9 (2,8; 8,3)	4,7 (2,8; 13,8)
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w 12. miesiącu	34%	38%
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana w miesiącach (95% CI)	18,9 (11, niedostępne)	28,0 (14, niedostępne)
Przeżycie całkowite (OS) w 24. miesiącu	44%	56%

* Z uwzględnieniem pacjentów z niemierzalną chorobą na początku badania na podstawie niezależnej oceny radiologicznej

† IRO (Integrated Radiology and Oncologist Assessment) = zintegrowany system oceny radiologicznej i onkologicznej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1

‡ Na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi: choroby stabilnej lub lepszego wyniku leczenia

§ Dotyczy pacjentów z wystąpieniem odpowiedzi potwierdzonej w niezależnej ocenie, rozpoczynając od daty, kiedy odpowiedź odnotowano po raz pierwszy; n=23 - pacjenci wcześniej leczeni ipilimumabem; n=18 - pacjenci wcześniej nieleczeni ipilimumabem

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

Wyniki uzyskane u pacjentów leczonych wcześniej ipilimumabem (n=84) i wcześniej nieleczonych ipilimumabem (n=52) otrzymujących pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie były

podobne do obserwowanych u pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie.

Analizy w podgrupach

Status mutacji BRAF w czerniaku

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-002 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=414; 77%) lub z mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=126; 23%); wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-002, z uwzględnieniem statusu mutacji BRAF

Punkt końcowy	Typ dziki genu BRAF		Mutacja genu BRAF z wcześniejszym leczeniem inhibitorem BRAF	
	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie (n=136)	Chemioterapia (n=137)	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie (n=44)	Chemioterapia (n=42)
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,50 (0,39; 0,66)	---	0,79 (0,50; 1,25)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,78 (0,58; 1,04)	---	1,07 (0,64; 1,78)	---
ORR %	26%	6%	9%	0%

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-006 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z typem dzikim genu BRAF (n=525; 63%), mutacją genu BRAF nieleczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=163; 20%) oraz mutacją genu BRAF leczonych wcześniej inhibitorem BRAF (n=139; 17%); wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-006, z uwzględnieniem statusu mutacji BRAF

Punkt końcowy	Typ dziki genu BRAF		Mutacja BRAF bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF		Mutacja BRAF z wcześniejszym leczeniem inhibitorem BRAF	
	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zbiorcze)	Ipilimumab (n=170)	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zbiorcze)	Ipilimumab (n=55)	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zbiorcze)	Ipilimumab (n=52)
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	---	0,52 (0,35; 0,78)	---	0,76 (0,51; 1,14)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,68 (0,52; 0,88)	---	0,70 (0,40; 1,22)	---	0,66 (0,41; 1,04)	---
ORR %	38%	14%	41%	15%	24%	10%

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Status PD-L1 w czerniaku

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-002 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 (ekspresja PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza i komórek immunologicznych związanych z guzem względem wszystkich zdolnych do życia komórek guza – wynik testu MEL) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD-L1. Ekspresję PD-L1 oceniano retrospektywnie za pomocą testu immunohistochemicznego (ang. IHC, Immunohistochemistry) z zastosowaniem przeciwciał 22C3 anti-PD-L1. Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD-L1 (79%), u 69% (n=294) wynik był dodatni, a u 31% (n=134) wynik był ujemny. W Tabeli 8 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności z uwzględnieniem ekspresji PD-L1.

Tabela 8: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-002, z uwzględnieniem ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie	Chemioterapia	Pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. podawanej co 3 tygodnie	Chemioterapia
	Pozytywny status PD-L1		Negatywny status PD-L1	
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,55 (0,40; 0,76)	---	0,81 (0,50; 1,31)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,90 (0,63; 1,28)	---	1,18 (0,70; 1,99)	---
ORR %	25%	4%	10%	8%

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Jako część analizy końcowej badania KEYNOTE-006 przeprowadzona została analiza w podgrupach pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 (n=671; 80%) w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem PD-L1 (n=150; 18%). Spośród pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji PD-L1 (98%), u 82% wynik był dodatni, a u 18% wynik był ujemny. W Tabeli 9 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności z uwzględnieniem ekspresji PD-L1.

Tabela 9: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-006, z uwzględnieniem ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zebrane)	Ipilimumab	Pembrolizumab w dawce 10 mg/kg mc. podawanej co 2 lub 3 tygodnie (dane zebrane)	Ipilimumab
	Pozytywny status PD-L1		Negatywny status PD-L1	
Współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)* (95% CI)	0,53 (0,44; 0,65)	---	0,87 (0,58; 1,30)	---
Współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego (OS)* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	---	0,76 (0,48; 1,19)	---
ORR %	40%	14%	24%	13%

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z ipilimumabem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Czerniak gałki ocznej

U 20 pacjentów z czerniakiem gałki ocznej włączonych do badania KEYNOTE-001 nie zgłoszono wystąpienia odpowiedzi obiektywnej; wystąpienie choroby stabilnej zgłoszono u 6 pacjentów.

Badanie KEYNOTE-716: badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem pacjentów leczonych adjuwantowo po resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono w badaniu KEYNOTE-716, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC. Łącznie 976 pacjentów przydzielono w sposób losowy (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 200 mg co trzy tygodnie (lub dzieci i młodzież [w wieku od 12 do 17 lat] w dawce 2 mg/kg mc. podawane dożylnie [maksymalnie do 200 mg] co trzy tygodnie) (n=487) lub placebo (n=489), przez okres do jednego roku lub do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizację stratyfikowano według cechy T zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC, American Joint Committee on Cancer). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci z czerniakiem błony śluzowej lub gałki ocznej. Nie zakwalifikowano również pacjentów, u których wcześniej leczono czerniaka za pomocą innego leczenia niż zabieg chirurgiczny. Pacjentom wykonywano badania obrazowe co sześć miesięcy od randomizacji do 4. roku, a następnie raz w 5. roku od randomizacji lub do nawrotu choroby, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 976 pacjentów należały: mediana wieku 61 lat (zakres: od 16 do 87 lat; 39% osób w wieku 65 lat lub starszych; 2 pacjentów w wieku nastoletnim [jeden pacjent w każdym ramieniu leczenia]); 60% mężczyzn; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (93%) i 1 (7%). Stopień zaawansowania IIB stwierdzono u 64% pacjentów oraz stopień zaawansowania IIC u 35%.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było: oceniane przez badacza przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. RFS, recurrence-free survival) w całej populacji, przy czym RFS zdefiniowano, jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe) bądź zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. DMFS, distant metastasis-free survival) oraz OS w całej populacji. Przeżycie całkowite (OS) nie było oficjalnie ocenione w czasie przeprowadzania tej analizy. Badanie wstępnie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie RFS (HR 0,65; 95% CI 0,46; 0,92; wartość p = 0,00658) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej. Wyniki zgłoszone z zaplanowanej analizy końcowej dotyczące RFS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca przedstawiono w Tabeli 10. Uaktualnione wyniki dotyczące RFS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 38,5 miesiąca były zgodne z analizą końcową dla RFS u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo (HR 0,62; 95% CI 0,49; 0,79) (patrz Rycina 4). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę dotyczącą DMFS (HR 0,64; 95% CI 0,47; 0,88; wartość p = 0,00292) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 26,9 miesiąca. W Tabeli 10 i na Rycinie 5 przedstawiono wyniki zgłoszone z zaplanowanej analizy końcowej dotyczące DMFS z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 38,5 miesiąca.

Tabela 10: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-716

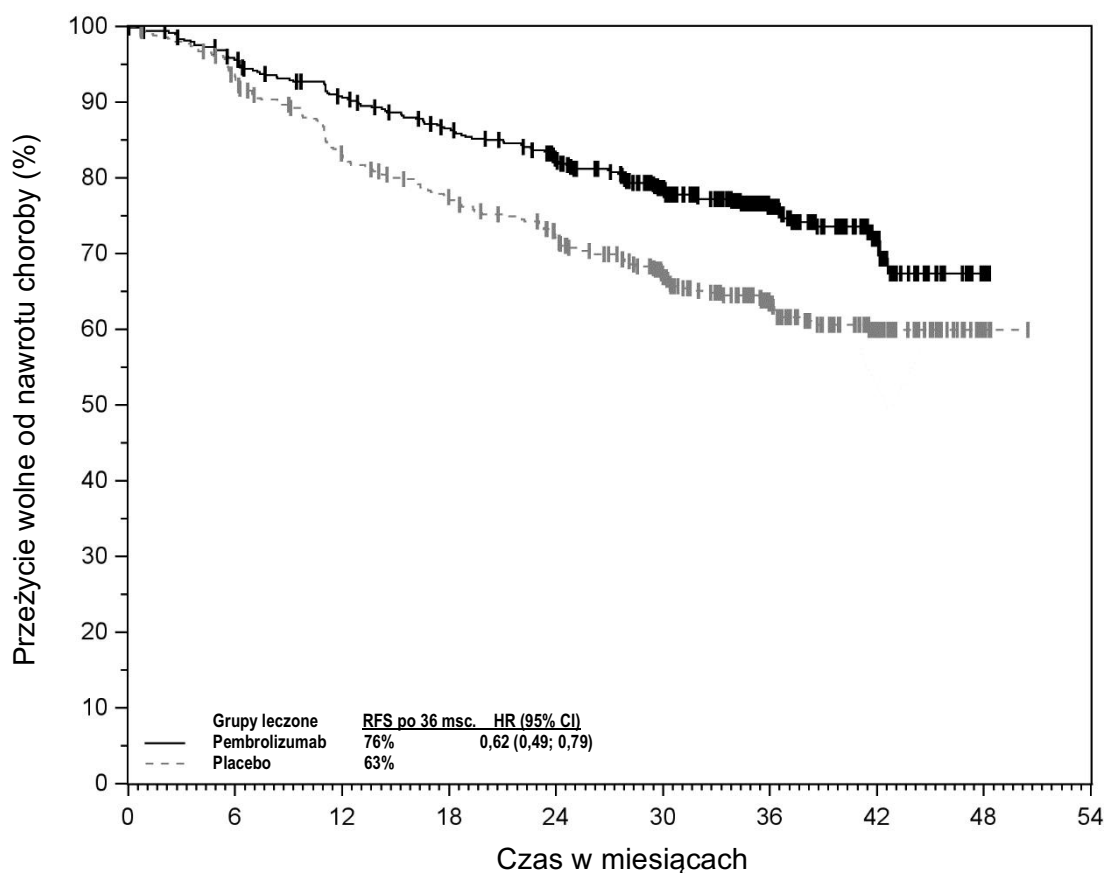
Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=487	Placebo n=489
RFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	72 (15%)	115 (24%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NU (NU; NU)	NU (29,9; NU)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,61 (0,45; 0,82)	

Wartość p (stratyfikowany test log-rank) [†]	0,00046	
DMFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	74 (15,2%)	119 (24,3%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NU (NU; NU)	NU (NU; NU)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,59 (0,44; 0,79)	

* Określony na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[†] Nominalna wartość p na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według cechy T zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji opracowanej przez Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (ang. AJCC).
NU = nie uzyskano

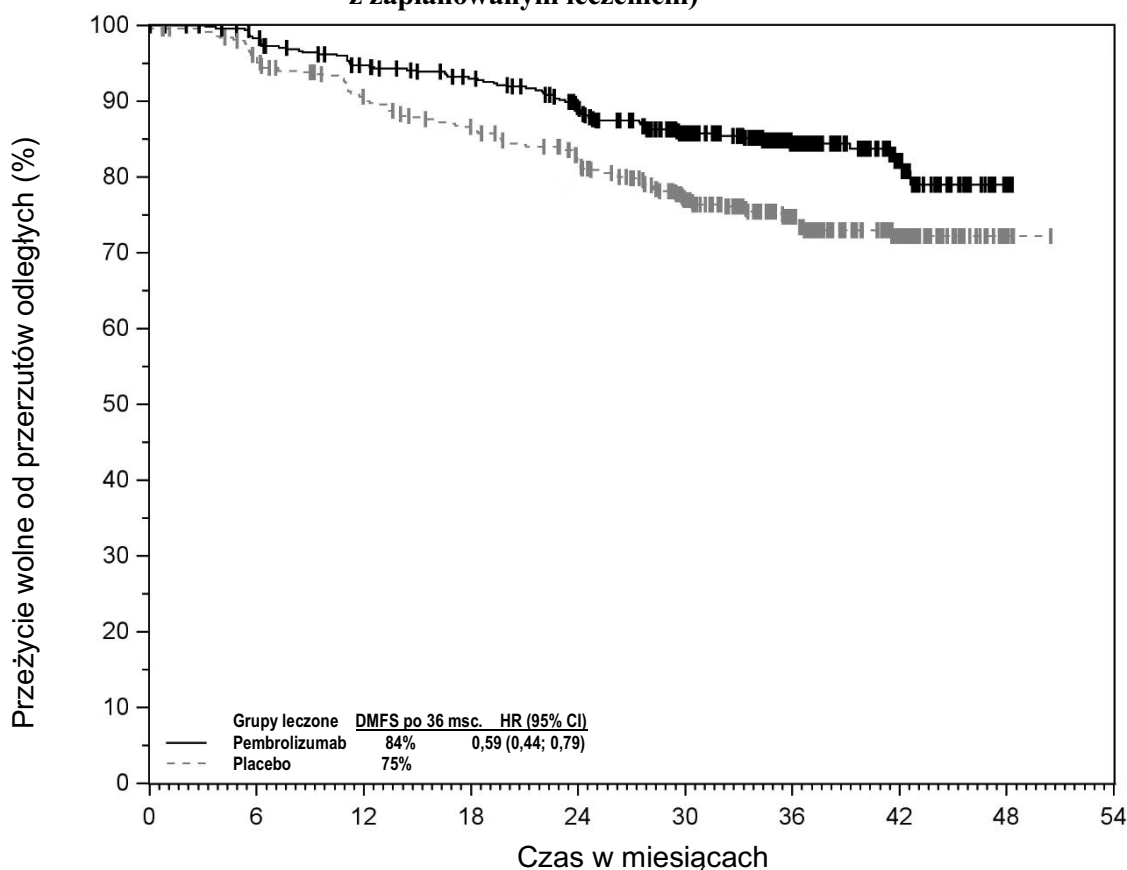
Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-716 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

Pembrolizumab	487	457	426	400	371	300	173	62	4	0
Placebo	489	452	395	363	331	252	149	51	7	0

Rycina 5: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od przerzutów odległych w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-716 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

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

Badanie KEYNOTE-054: badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem pacjentów leczonych adjuwantowo po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono w badaniu KEYNOTE-054, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania IIIA (przerzuty do węzłów chłonnych > 1 mm), IIIB lub IIIC. Łącznie 1019 dorosłych pacjentów przydzielono w sposób losowy (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 200 mg co trzy tygodnie (n=514) lub placebo (n=505) przez okres do jednego roku aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizację stratyfikowano według 7. wydania klasyfikacji stopni zaawansowania opracowanej przez AJCC (IIIA, IIIB, IIIC z 1-3 zajętymi węzłami chłonnymi, IIIC ≥ 4 zajętymi węzłami chłonnymi) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, kraje europejskie, Australia i inne wyznaczone kraje). Do badania kwalifikowali się pacjenci po usunięciu węzłów chłonnych i radioterapii (jeżeli była wskazana) w okresie 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego oraz pacjenci z czerniakiem błony śluzowej lub gałki ocznej. Nie zakwalifikowano również pacjentów z grubym pierwotnym czerniakiem bez dowodów zajęcia węzłów chłonnych, u których wcześniej leczono czerniaka za pomocą innego leczenia niż zabieg chirurgiczny lub leczenie interferonem. Pacjentom wykonywano badania obrazowe co 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki pembrolizumabu przez okres pierwszych dwóch lat, następnie co 6 miesięcy od 3. do 5. roku badania, a potem co rok.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 1019 pacjentów należały: mediana wieku 54 lata (25% osób w wieku 65 lat lub starszych); 62% mężczyzn; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG – 0 (94%) i 1 (6%). Stopień zaawansowania IIIA stwierdzono u 16% pacjentów; IIIB – u 46%; IIIC (1-3 zajętych węzłów chłonnych) – u 18%, a IIIC (≥ 4 zajęte węzły chłonne) – u 20%; z kolei u 50% stwierdzono mutację genu BRAF V600, a u 44% – mutację genu BRAF typu dzikiego. Ekspresję PD-L1 sprawdzono w sposób retrospektywny w teście immunohistochemicznym (IHC) z przeciwciałem 22C3 anti-PD-L1. U 84% pacjentów stwierdzono czerniaka z ekspresją PD-L1 (ekspresja PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza i komórek immunologicznych związanych z guzem względem wszystkich zdolnych do życia komórek guza). Ten sam system oceny zastosowano w przypadku czerniaka z przerzutami (wynik testu MEL).

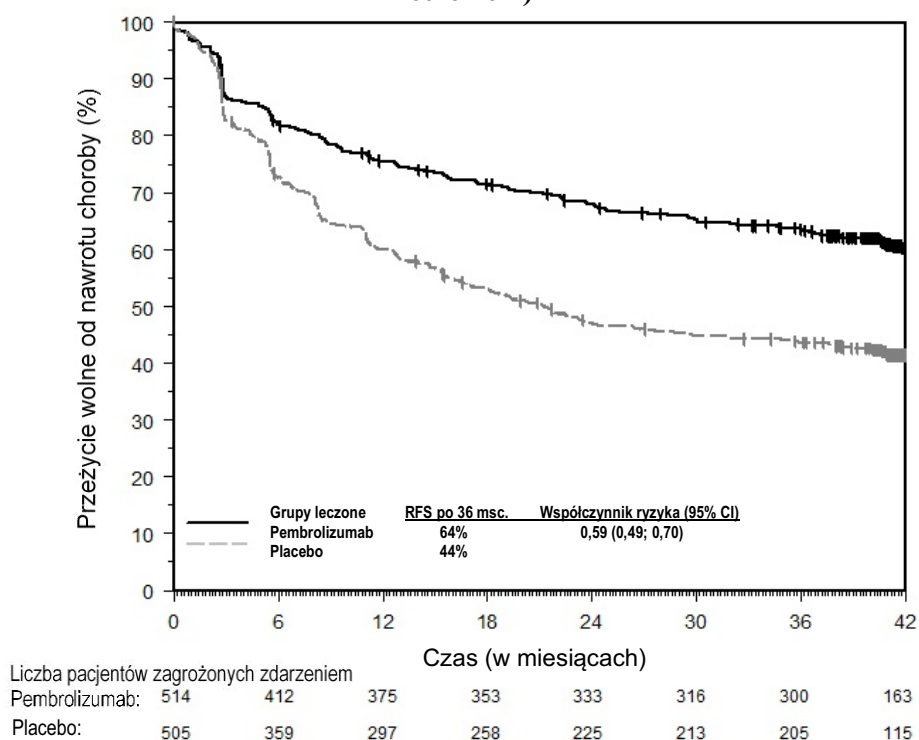
Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: oceniany przez badacza RFS w całej populacji oraz w populacji z nowotworem z ekspresją PD-L1, przy czym RFS zdefiniowano, jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (przerzuty miejscowe, regionalne lub odległe) bądź zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były DMFS oraz OS w całej populacji oraz w populacji z nowotworem z ekspresją PD-L1. Przeżycie całkowite (OS) nie było oficjalnie ocenione w czasie przeprowadzania tych analiz. Badanie wstępnie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie RFS (HR 0,57; 98,4% CI 0,43; 0,74; wartość $p < 0,0001$) u pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą placebo w zaplanowanej analizie etapowej. Zaktualizowane wyniki skuteczności z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 45,5 miesiąca przedstawiono w Tabeli 11 i na Rycinach 6 i 7.

Tabela 11: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-054

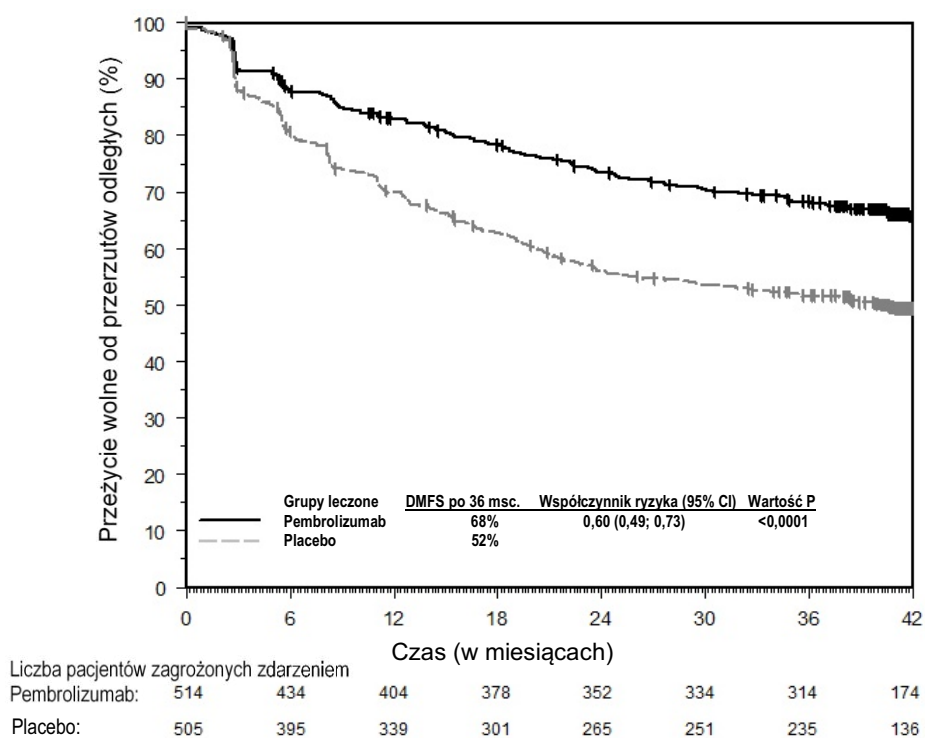
Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=514	Placebo n=505
RFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	203 (40%)	288 (57%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NU	21,4 (16,3; 27,0)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,59 (0,49; 0,70)	
DMFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	173 (34%)	245 (49%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NU	40,0 (27,7; NU)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,60 (0,49; 0,73)	
Wartość p (stratyfikowany test log-rank)	< 0,0001	

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
NU = nie uzyskano

Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-054 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Rycina 7: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od przerzutów odległych z podziałem na grupy leczone w badaniu KEYNOTE-054 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Korzyści RFS i DMFS konsekwentnie wykazywano w podgrupach, obejmujących ekspresję PD-L1 w tkance nowotworowej, status mutacji BRAF i stadium choroby (zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji AJCC). Wyniki te były spójne po ponownej klasyfikacji w analizie post-hoc zgodnie z aktualnym 8. wydaniem klasyfikacji stopnia zaawansowania AJCC.

NDRP

Badanie KEYNOTE-671: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów leczonych neoadjuwantowo oraz adjuwantowo z resekcyjnym NDRP

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny podawanymi w leczeniu neoadjuwantowym, i kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe badano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu KEYNOTE-671 z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały pacjentów z wcześniej nieleczonym i resekcyjnym NDRP, z wysokim ryzykiem (stopień zaawansowania II, IIIA lub IIIB (N2) zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji AJCC) nawrotu, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, w oznaczeniach wykonywanych z użyciem zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. W celu włączenia do badania, testowanie w celu wykrycia aberracji genomowych w tkance nowotworowej lub czynników onkogennych nie było obowiązkowe.

Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stopniu zaawansowania II – IIIB (N2) zgodnie z 8. wydaniem klasyfikacji stopnia zaawansowania: guz o wielkości > 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości z towarzyszącą cechą N1 lub N2; lub guzy naciekające struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie śienne, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne z guzem > 4 cm; lub guzy > 4 cm powodujące niedodmę obturacyjną sięgającą do wnęki płuca; lub guzy z oddzielnym guzkiem nowotworowym i (lub) oddzielnymi guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w innym płacie po tej samej stronie co pierwotny rak płuc.

U pacjentów stosowano radioterapię adjuwantową, jeżeli była wskazana, przed leczeniem adjuwantowym pembrolizumabem lub placebo. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w trakcie 2-letniego okresu stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie stopnia zaawansowania (II w porównaniu z III), ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS \geq 50% lub < 50%), typu histologicznego (płaskonabłonkowy w porównaniu z niepłaskonabłonkowym) oraz regionu geograficznego (Azja Wschodnia w porównaniu z krajami spoza obszaru wschodniej Azji).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- grupa leczenia A: leczenie neoadjuwantowe pembrolizumabem w dawce 200 mg w dniu 1 w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 75 mg/m² pc. i pemetreksedem w dawce 500 mg/m² pc. w dniu 1 lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² pc. w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle. Po leczeniu chirurgicznym, pembrolizumab podawano w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.
- grupa leczenia B: leczenie neoadjuwantowe placebo w dniu 1 w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 75 mg/m² pc. i pemetreksedem w dawce 500 mg/m² pc. w dniu 1 lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² pc. w dniach 1 i 8 każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 4 cykle. Po leczeniu chirurgicznym, placebo podawano co 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano we wlewie dożylnym. Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono do ukończenia leczenia (17 cykli), progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, nawrotu choroby w adjuwantowej fazie, progresji choroby u pacjentów, których nie poddano leczeniu chirurgicznemu lub których poddano niecałkowitej resekcji i weszli w adjuwantową fazę lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, w tygodniu 7 i w tygodniu 13 neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy

leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 16 tygodni do końca 3 roku, a następnie co 6 miesięcy.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS oraz oceniane przez badacza przeżycie wolne od zdarzeń (ang. EFS, event-free survival). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej (ang. pCR, pathological complete response) oraz wskaźnik dużej odpowiedzi patologicznej (ang. mPR, major pathological response) na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BIPR, blinded independent pathology review).

Do badania KEYNOTE-671 przydzielono losowo łącznie 797 pacjentów: 397 pacjentów do grupy otrzymującej pembrolizumab i 400 pacjentów do grupy otrzymującej placebo. Do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 64 lata (zakres: od 26 do 83 lat), 45% osób w wieku 65 lat lub starszych; 71% mężczyzn; 61% osób rasy białej, 31% osób rasy żółtej i 2% osób rasy czarnej. Sześćdziesiąt trzy procent i 37% pacjentów miało odpowiednio wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1; stopień zaawansowania II stwierdzono u 30% pacjentów i stopień zaawansowania III u 70%; 33% pacjentów miało TPS \geq 50% i 67% miało TPS $<$ 50%; u 43% pacjentów występował typ histologiczny płaskonabłonkowy, a u 57% pacjentów występował typ histologiczny niepłaskonabłonkowy; 31% pacjentów pochodziło z regionu Azji Wschodniej. Cztery procent pacjentów miało mutacje w genie EGFR, a u 66% status mutacji w genie EGFR był nieznany. Trzy procent pacjentów miało translokację w genie ALK, a u 68% status translokacji w genie ALK był nieznany.

Osiemdziesiąt jeden procent pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny zostało poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu w porównaniu z 76% pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS, EFS, pCR oraz mPR u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny, a następnie pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami przydzielonymi losowo do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny, a następnie same placebo. W zaplanowanej analizie etapowej (mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 21,4 miesiąca (zakres: od 0,4 do 50,6 miesięcy)) HR dla EFS wynosił 0,58 (95% CI: 0,46; 0,72; $p < 0,0001$) dla pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny, a następnie pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami przydzielonymi losowo do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny, a następnie same placebo. W czasie przeprowadzania tej analizy, wyniki OS nie były w pełni dojrzałe.

Tabela 12 przedstawia główne kryteria oceny skuteczności według zaplanowanej analizy etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 29,8 miesiąca (zakres: od 0,4 do 62,0 miesięcy). Na Rycinie 8 i Rycinie 9 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i EFS.

Tabela 12: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-671

Punkt końcowy	Pembrolizumab z chemioterapią/Pembrolizumab n=397	Placebo z chemioterapią/Placebo n=400
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	110 (28%)	144 (36%)
Mediana w miesiącach* (95% CI)	NU (NU; NU)	52,4 (45,7; NU)
Współczynnik ryzyka† (95% CI)	0,72 (0,56; 0,93)	
Wartość p‡	0,00517	
EFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	174 (44%)	248 (62%)
Mediana w miesiącach* (95% CI)	47,2 (32,9; NU)	18,3 (14,8; 22,1)
Współczynnik ryzyka† (95% CI)	0,59 (0,48; 0,72)	

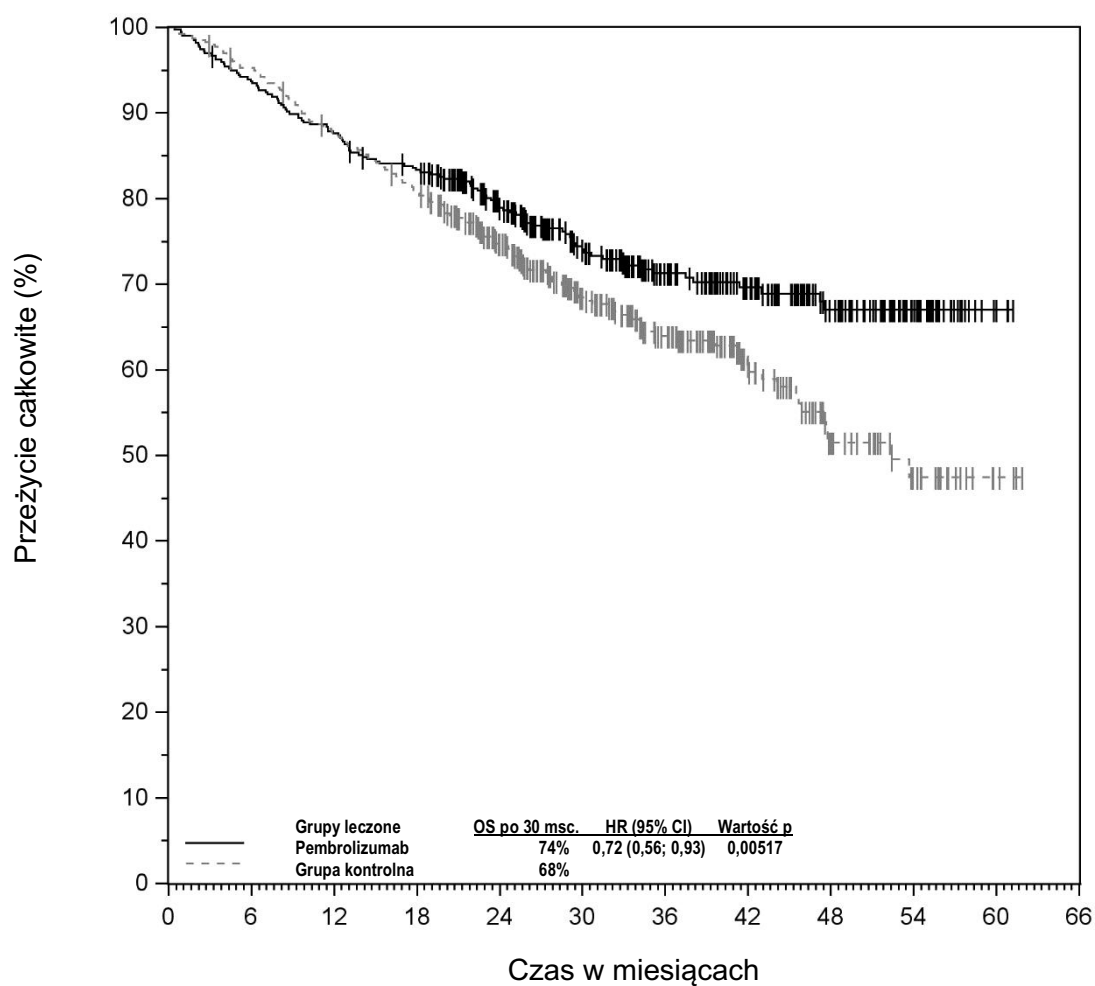
* Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

† Na podstawie modelu regresji Coxa z leczeniem jako współmienną ze stratyfikacją według stopnia zaawansowania, ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, typu histologicznego oraz regionu geograficznego

‡ Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

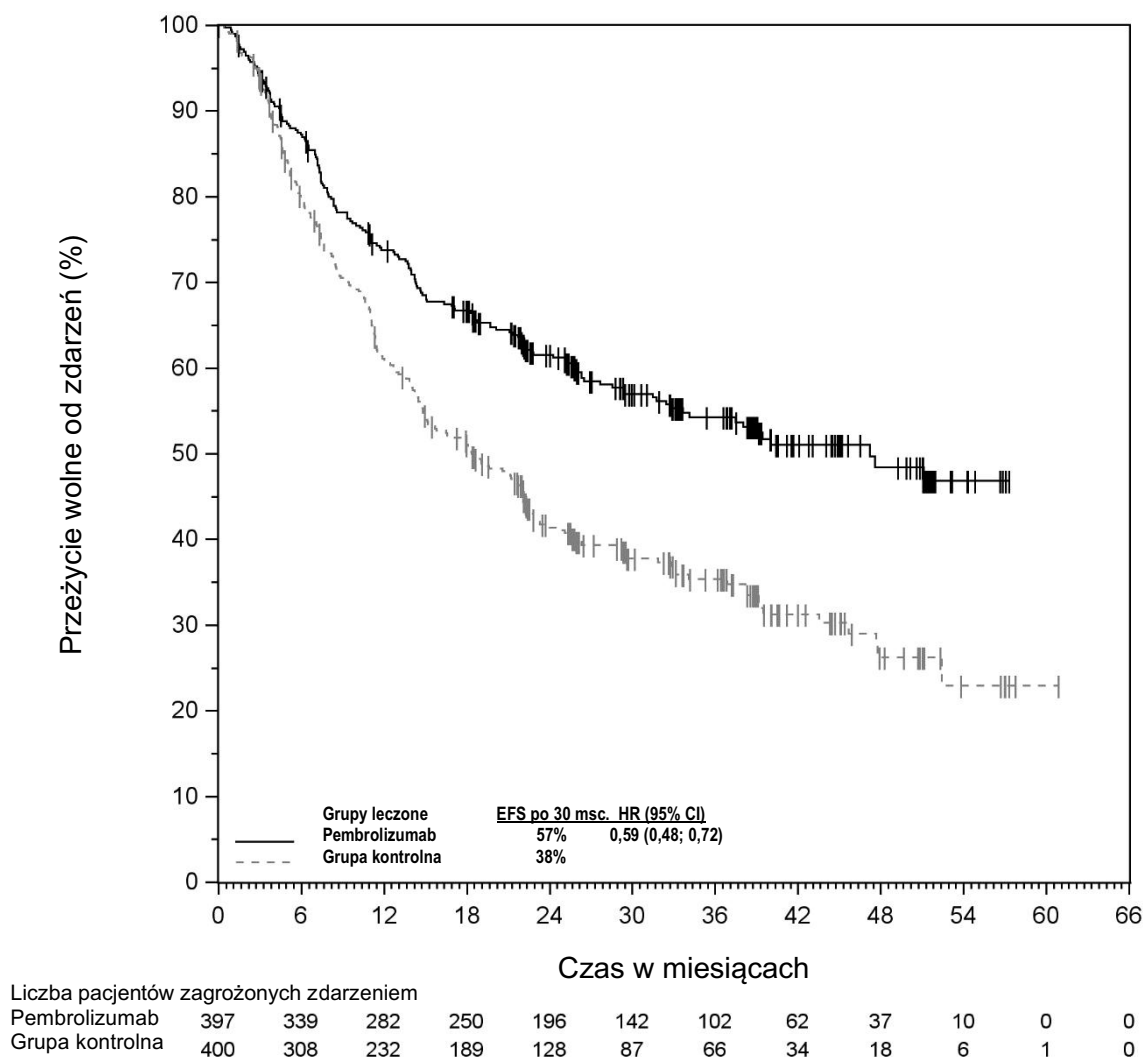
NU = nie uzyskano

Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-671 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Grupa kontrolna	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0

Rycina 9: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-671 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Eksploracyjną analizę w podgrupach przeprowadzono *post-hoc* w badaniu KEYNOTE-671 u pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (grupa otrzymująca pembrolizumab [n=132; 33%] w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [n=134; 34%]); TPS = 1 - 49% (grupa otrzymująca pembrolizumab [n=127; 32%] w porównaniu do grupy otrzymującej placebo [n=115; 29%]) i TPS < 1% (grupa otrzymująca pembrolizumab [n=138; 35%] w porównaniu do grupy otrzymującej placebo [n=151; 38%]). HR dla EFS wynosił 0,48 (95% CI: 0,33; 0,71) u pacjentów z TPS $\geq 50\%$, 0,52 (95% CI: 0,36; 0,73) u pacjentów z TPS = 1 - 49% i 0,75 (95% CI: 0,56; 1,01) u pacjentów z TPS < 1%. HR dla OS wynosił 0,55 (95% CI: 0,33; 0,92) u pacjentów z TPS $\geq 50\%$, 0,69 (95% CI: 0,44; 1,07) u pacjentów z TPS = 1 - 49% i 0,91 (95% CI: 0,63; 1,32) u pacjentów z TPS < 1%.

Badanie KEYNOTE-091: badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem pacjentów leczonych adjuwantowo po resekcji NDRP

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono w badaniu KEYNOTE-091, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą potrójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów z NDRP, z wysokim ryzykiem (stopień zaawansowania IB [T2a ≥ 4 cm], II lub IIIA zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji AJCC) nawrotu po całkowitej resekcji, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, braku wcześniejszej neoadjuwantowej radioterapii i (lub) neoadjuwantowej chemioterapii oraz braku wcześniejszej lub planowanej adjuwantowej radioterapii z powodu obecności nowotworu złośliwego. W celu włączenia

do badania, testowanie w celu wykrycia aberracji genomowych w tkance nowotworowej i czynników onkogennych nie było obowiązkowe.

Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stopniu zaawansowania IB [T2a \geq 4 cm], II lub IIIA zgodnie z 7. wydaniem klasyfikacji stopnia zaawansowania: guz o wielkości \geq 4 cm; lub guzy dowolnej wielkości z towarzyszącą cechą N1 lub N2; lub guzy naciekające struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekające opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne o wielkości $<$ 2 cm dystalnie od ostrogi, ale bez zajęcia ostrogi; lub guzy związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc obejmującym całe płuco; lub guzy z oddzielnym guzkiem nowotworowym i (lub) oddzielnymi guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w innym płacie po tej samej stronie co pierwotny. Badanie nie obejmowało pacjentów z cechą N2 z guzami naciekającymi także śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgu, ostrogę lub z oddzielnym guzkiem nowotworowym i (lub) z oddzielnymi guzkami nowotworowymi w innym płacie po tej samej stronie.

Pacjenci mogli lub nie otrzymywać chemioterapię adjuwantową zgodnie z zaleceniami lekarza. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjenci, którzy otrzymali więcej niż 4 cykle chemioterapii adjuwantowej. Randomizację stratyfikowano według stopnia zaawansowania (IB w porównaniu z II w porównaniu z IIIA), chemioterapii adjuwantowej (brak chemioterapii adjuwantowej w porównaniu z chemioterapią adjuwantową), statusu ekspresji PD-L1 (TPS $<$ 1% [ujemna] w porównaniu z TPS 1-49% w porównaniu z TPS \geq 50%) oraz regionu geograficznego (Europa Zachodnia w porównaniu z Europą Wschodnią w porównaniu z Azją w porównaniu z regionami reszty świata). Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 200 mg (n=590) lub placebo (n=587) dożylnie co 3 tygodnie.

Leczenie prowadzono dopóki nie stwierdzono nawrotu choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez około 1 rok (18 dawek). Pacjentom wykonywano badania obrazowe co 12 tygodni po podaniu pierwszej dawki pembrolizumabu przez pierwszy rok, następnie co 6 miesięcy od 2. do 3. roku, a potem co rok do końca 5. roku. Po 5. roku, badania obrazowe są wykonywane zgodnie z lokalnymi standardami opieki medycznej.

Spośród 1177 pacjentów losowo przydzielonych, 1010 (86%) otrzymało chemioterapię adjuwantową opartą na pochodnych platyny po całkowitej resekcji. Wśród tych 1010 pacjentów w badaniu KEYNOTE-091, wyjściowymi cechami charakterystycznymi były: mediana wieku 64 lata (zakres: od 35 do 84 lat), 49% osób w wieku 65 lat lub starszych; 68% mężczyzn; 77% osób rasy białej, 18% osób rasy żółtej, 86% obecnych lub byłych palaczy. Sześćdziesiąt jeden procent i 39% pacjentów miało odpowiednio wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG 0 lub 1. Dwanaście procent pacjentów miało nowotwór w stopniu zaawansowania IB (T2a \geq 4 cm), 57% w stopniu zaawansowania II i 31% w stopniu zaawansowania IIIA. Trzydzieści dziewięć procent pacjentów wykazywało ekspresję PD-L1 (TPS $<$ 1% [ujemna]) w tkance nowotworowej, 33% pacjentów miało TPS 1-49%, 28% pacjentów miało TPS \geq 50%. Siedem procent pacjentów miało znane mutacje w genie EGFR, u 38% nie występowały mutacje w genie EGFR, a u 56% status mutacji w genie EGFR był nieznany. Piećdziesiąt dwa procent pacjentów pochodziło z Europy Zachodniej, 20% z Europy Wschodniej, 17% z Azji, a 11% z regionów reszty świata.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były oceniane przez badacza przeżycie wolne od choroby (ang. DFS, disease-free survival) w całej populacji oraz w populacji z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej przy czym DFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe), wtórnego nowotworu złośliwego lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były oceniane przez badacza DFS

w populacji z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 1% w tkance nowotworowej oraz OS w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% i TPS \geq 1% w tkance nowotworowej.

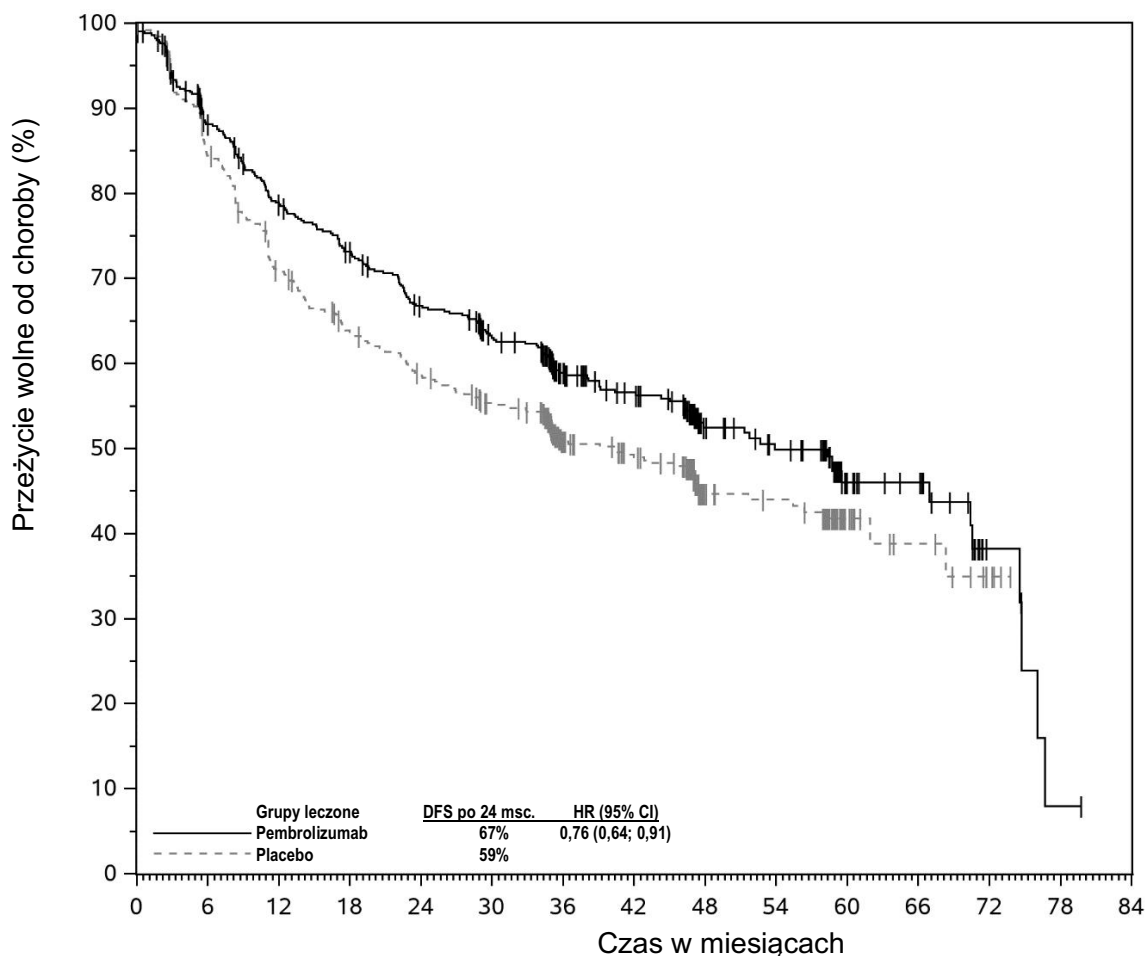
W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę DFS w całej populacji (HR = 0,76 [95% CI: 0,63; 0,91; p = 0,0014]) w zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 32,4 miesiąca (zakres: od 0,6 miesiąca do 68 miesięcy) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu do pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej placebo. Tabela 13 i Rycina 10 przedstawiają wyniki oceny skuteczności u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową w końcowej analizie DFS przeprowadzonej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 46,7 miesiąca (zakres: od 0,6 miesiąca do 84,2 miesiąca). W czasie przeprowadzania tej analizy wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe, przy czym tylko 58% zaplanowanych zdarzeń OS odnotowano w całej populacji. Eksploracyjna analiza OS wykazuje tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo, przy HR wynoszącym 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01) u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową.

Tabela 13: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-091 u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=506	Placebo n=504
DFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	225 (44%)	262 (52%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,76 (0,64; 0,91)	
Mediana w miesiącach (95% CI)	53,8 (46,2; 70,4)	40,5 (32,9; 47,4)

* Na podstawie wielowymiarowego modelu regresji Coxa

Rycina 10: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-091 (dla pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem															
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

Badanie KEYNOTE-024: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z NDRP wcześniej nieleczonych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-024, wielośrodkowym, otwartym badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia NDRP z przerzutami u pacjentów wcześniej nieleczonych, u których wykazano ekspresję PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w testach wykonywanych z użyciem zestawu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg (n=154) podawanym co 3 tygodnie lub schematem chemioterapii wybieranym przez badacza zawierającym związki platyny (n=151; w tym: pemetreksed + karboplatyna, pemetreksed + cisplatyna, gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + karboplatyna lub paklitaksel + karboplatyna. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP można było stosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem.). Pacjenci otrzymywali pembrolizumab do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do momentu stwierdzenia progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i według opinii badacza, pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów, u których w tkance nowotworowej występowały aberracje genomowe EGFR lub ALK; choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; choroba wymagająca leczenia immunosupresyjnego, oraz osoby, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Ocenę stopnia

zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni. Pacjenci otrzymujący chemioterapię, u których nastąpiła niezależnie zweryfikowana progresja choroby, mogli zmienić leczenie na pembrolizumab.

Wśród 305 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-024 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 65 lat (54% osób w wieku 65 lat i starszych), 61% mężczyzn, 82% osób rasy białej, 15% osób rasy żółtej i odpowiednio 35% oraz 65% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (18%) i niepłaskonabłonkowy (82%), M1 (99%) oraz obecność przerzutów w mózgu (9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BICR, blinded independent central review) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W Tabeli 14 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla całej populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki PFS i ORR są przedstawione na podstawie analizy etapowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 11 miesięcy. Wyniki OS są przedstawione na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 25 miesięcy.

Tabela 14: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-024

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=154	Chemioterapia n=151
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	73 (47%)	116 (77%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,50 (0,37; 0,68)	
Wartość p [†]	< 0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,3 (6,7; NA)	6,0 (4,2; 6,2)
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	73 (47%)	96 (64%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,63 (0,47; 0,86)	
Wartość p [†]	0,002	
Mediana w miesiącach (95% CI)	30,0 (18,3; NA)	14,2 (9,8; 19,0)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR % (95% CI)	45% (37; 53)	28% (21; 36)
Odpowiedź całkowita	4%	1%
Odpowiedź częściowa	41%	27%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie[‡]		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (1,9+; 14,5+)	6,3 (2,1+; 12,6+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	88% [§]	59% [¶]

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

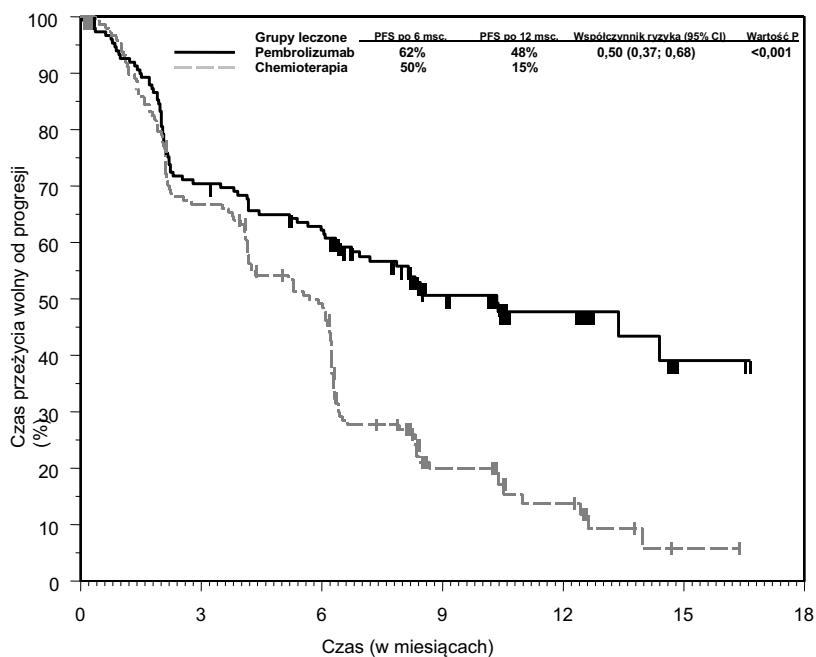
‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

§ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 43 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 16 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

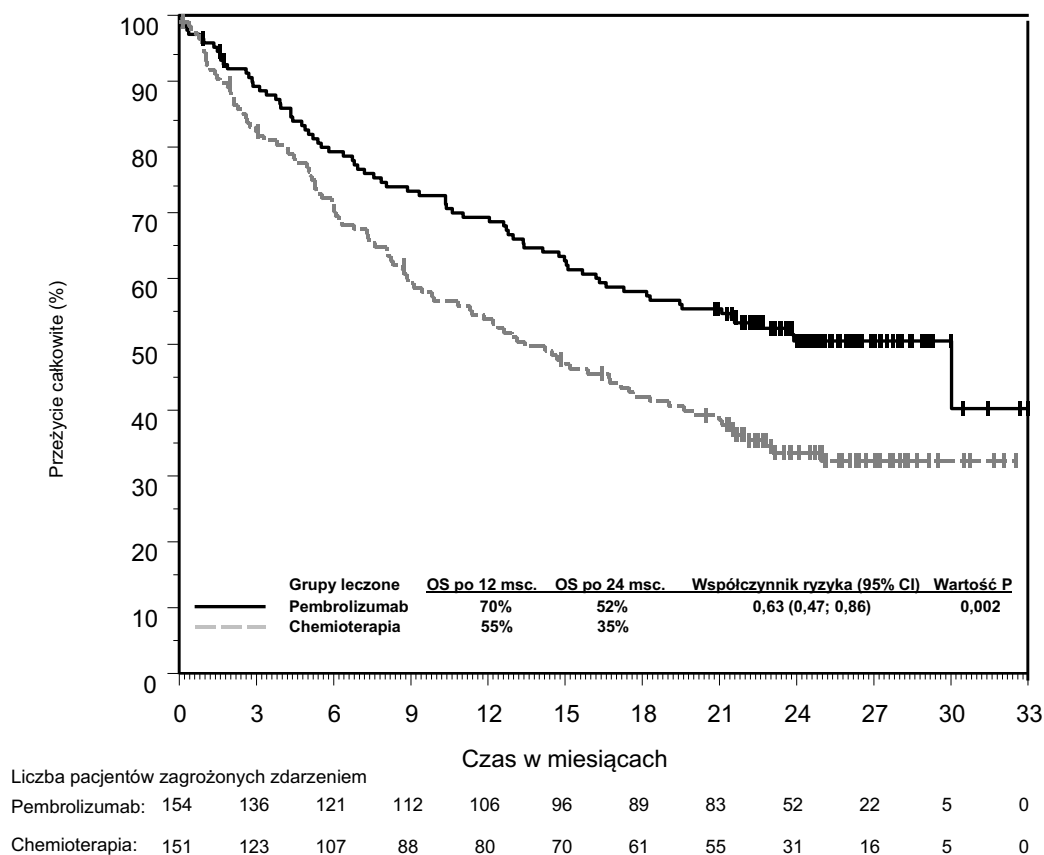
NA = niedostępne

Rycina 11: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-024 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



	0	3	6	9	12	15	18
Liczba pacjentów zagrożona zdarzeniem							
Pembrolizumab:	154	104	89	44	22	3	1
Chemioterapia:	151	99	70	18	9	1	0

Rycina 12: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-024 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



U niewielkiej liczby pacjentów, którzy nigdy nie palili, w analizach przeprowadzonych w podgrupach zaobserwowano zmniejszenie korzystnego wpływu leczenia pembrolizumabem na przeżycie w porównaniu z chemioterapią; jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów nie można z tych danych wyciągnąć ostatecznych wniosków.

Badanie KEYNOTE-042: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z NDRP wcześniej nieleczonych

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano również w badaniu KEYNOTE-042, wielośrodkowym badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów wcześniej nieleczonych. Plan badania był podobny do planu badania KEYNOTE-024, z wyjątkiem tego, że u pacjentów wykazano ekspresję PD-L1 z TPS \geq 1% w oznaczeniach wykonywanych z użyciem zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (n=637) lub schematem chemioterapii wybieranym przez badacza zawierającym związki platyny (n=637; w tym pemetreksed + karboplatyna lub paklitaksel + karboplatyna. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP można było stosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem.). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni w pierwszych 45 tygodniach, a później co 12 tygodni.

Wśród 1274 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-042, 599 (47%) z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych z użyciem zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Do wyjściowych cech charakterystycznych dla tych 599 pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (45% osób w wieku 65 lat lub starszych); 69% mężczyzn; 63% osób rasy białej i 32% osób rasy żółtej; 17% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; i odpowiednio 31% oraz 69% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 i 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (37%) i niepłaskonabłonkowy (63%); stopień

zaawansowania IIIA (0,8%); stopień zaawansowania IIIB (9%); stopień zaawansowania IV (90%); oraz leczone przerzuty w mózgu (6%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości OS u pacjentów z ekspresją PD-L1 i TPS $\geq 1\%$ w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię (HR 0,82; 95% CI 0,71, 0,93 z analizy końcowej) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 i TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię. W Tabeli 15 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS $\geq 50\%$ przeprowadzone na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 15,4 miesiąca. Na Rycinie 13 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla populacji z TPS $\geq 50\%$ sporządzoną na podstawie analizy końcowej.

Tabela 15: Wyniki oceny skuteczności (PD-L1 TPS $\geq 50\%$) w badaniu KEYNOTE-042

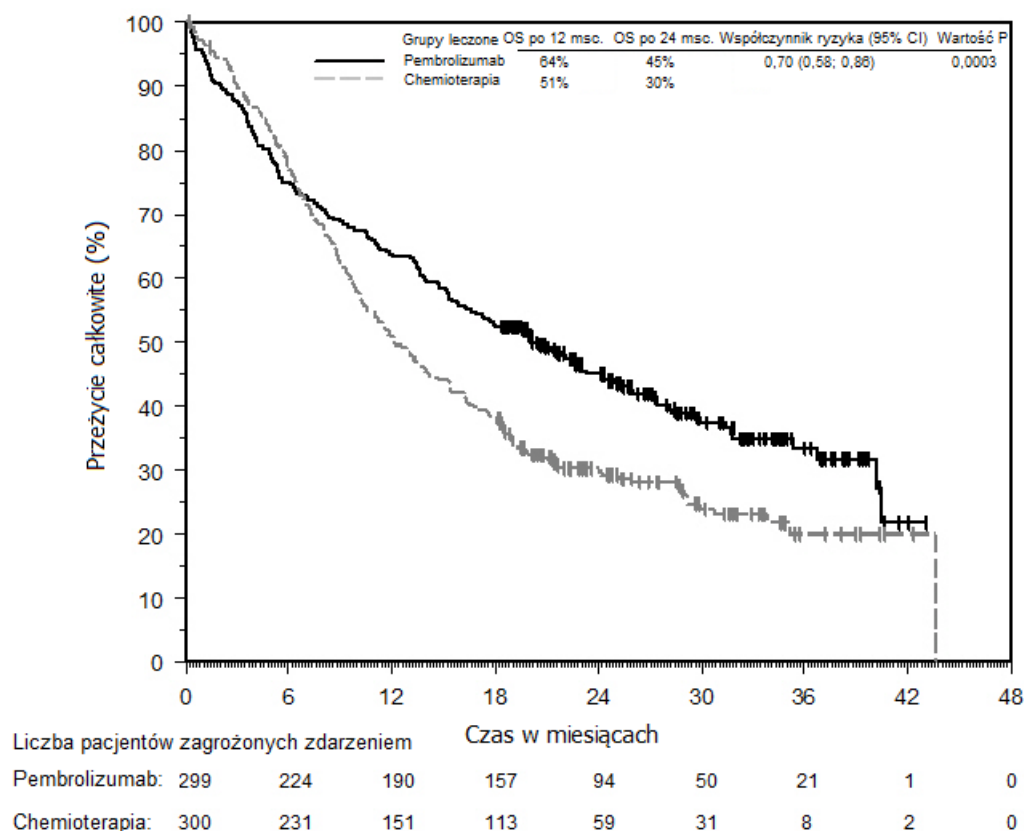
Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=299	Chemioterapia n=300
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	180 (60%)	220 (73%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,70 (0,58; 0,86)	
Wartość p [†]	0,0003	
Mediana w miesiącach (95% CI)	20,0 (15,9; 24,2)	12,2 (10,4; 14,6)
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	238 (80%)	250 (83%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,84 (0,70; 1,01)	
Mediana w miesiącach (95% CI)	6,5 (5,9; 8,5)	6,4 (6,2; 7,2)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR % (95% CI)	39% (34; 45)	32% (27; 38)
Odpowiedź całkowita	1%	0,3%
Odpowiedź częściowa	38%	32%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie[‡]		
Mediana w miesiącach (zakres)	22,0 (2,1+; 36,5+)	10,8 (1,8+; 30,4+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 18 miesięcy	57%	34%

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[†] Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

[‡] Dotyczy pacjentów, u których uzyskano najlepszą obiektywną odpowiedź, jako potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub częściową

Rycina 13: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-042 (pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS \geq 50%, populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Wyniki eksploracyjnej analizy w podgrupach przeprowadzonej *post-hoc* wskazywały na tendencję do zmniejszenia korzystnego wpływu leczenia pembrolizumabem na przeżycie w porównaniu z chemioterapią zarówno w czasie pierwszych 4 miesięcy, jak i przez cały czas trwania leczenia, u pacjentów, którzy nigdy nie palili. Jednak ze względu na eksploracyjną charakterystykę tej analizy w podgrupach, nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków.

Badanie KEYNOTE-189: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP wcześniej nieleczonych

Skuteczność pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, KEYNOTE-189. Główne kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu były następujące: rozpoznany niepłaskonabłonkowy NDRP z przerzutami, brak wcześniejszego leczenia układowego z powodu NDRP z przerzutami oraz brak aberracji genomowych EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjenci, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Pacjentów randomizowano (w stosunku 2:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia:

- pembrolizumab 200 mg z pemetrekselem 500 mg/m² pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie pembrolizumab 200 mg i pemetreksed 500 mg/m² pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=410)
- placebo z pemetrekselem 500 mg/m² pc. oraz (zależnie od wyboru badacza) cisplatyną w dawce 75 mg/m² pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min

podawane dożylnie co 3 tygodnie w 4 cyklach leczenia, a następnie placebo i pemetreksed 500 mg/m² pc. podawane dożylnie co 3 tygodnie (n=206)

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby na podstawie wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub po odstawieniu pemetreksedu, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. U pacjentów, którzy ukończyli 24 miesiące leczenia lub u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, leczenie pembrolizumabem można było wznowić w przypadku stwierdzenia progresji choroby i prowadzić maksymalnie przez 1 dodatkowy rok. Ocena stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 6 tygodniach i po 12 tygodniach, a następnie co 9 tygodni. Pacjentom otrzymującym placebo łącznie z chemioterapią, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona w sposób niezależny, zaproponowano stosowanie pembrolizumabu w monoterapii.

Wśród 616 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-189 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 64 lata (49% osób w wieku 65 lat lub starszych); 59% mężczyzn; 94% osób rasy białej i 3% osób rasy żółtej; odpowiednio 43% i 56% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1; 31% osób z ujemnym wynikiem badania ekspresji PD-L1 (TPS < 1%); oraz 18% osób z leczonymi lub nieleczonymi przerzutami w mózgu w punkcie wyjścia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (oceniány na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, oceniány na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W Tabeli 16 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 14 i 15 przedstawiono krzywe Kapłana Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 18,8 miesiąca.

Tabela 16: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-189

Punkt końcowy	Pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny n=410	Placebo + pemetreksed + chemioterapia oparta na pochodnych platyny n=206
OS*		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	258 (63%)	163 (79%)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
Wartość p [‡]	< 0,00001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	22,0 (19,5; 24,5)	10,6 (8,7; 13,6)
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	337 (82%)	197 (96%)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,49 (0,41; 0,59)	
Wartość p [‡]	< 0,00001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	9,0 (8,1; 10,4)	4,9 (4,7; 5,5)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR [§] % (95% CI)	48% (43; 53)	20% (15; 26)
Odpowiedź całkowita	1,2%	0,5%
Odpowiedź częściowa	47%	19%
Wartość p [¶]	< 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	12,5 (1,1+; 34,9+)	7,1 (2,4+; 27,8+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy [#]	53%	27%

* Ogółem 113 pacjentów (57%) z grupy otrzymującej placebo z chemioterapią, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie stosowane w ramach badania, przeszło na pembrolizumab stosowany w monoterapii lub jako kolejny produkt leczniczy zaczęło przyjmować inhibitor punktu kontrolnego

† Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

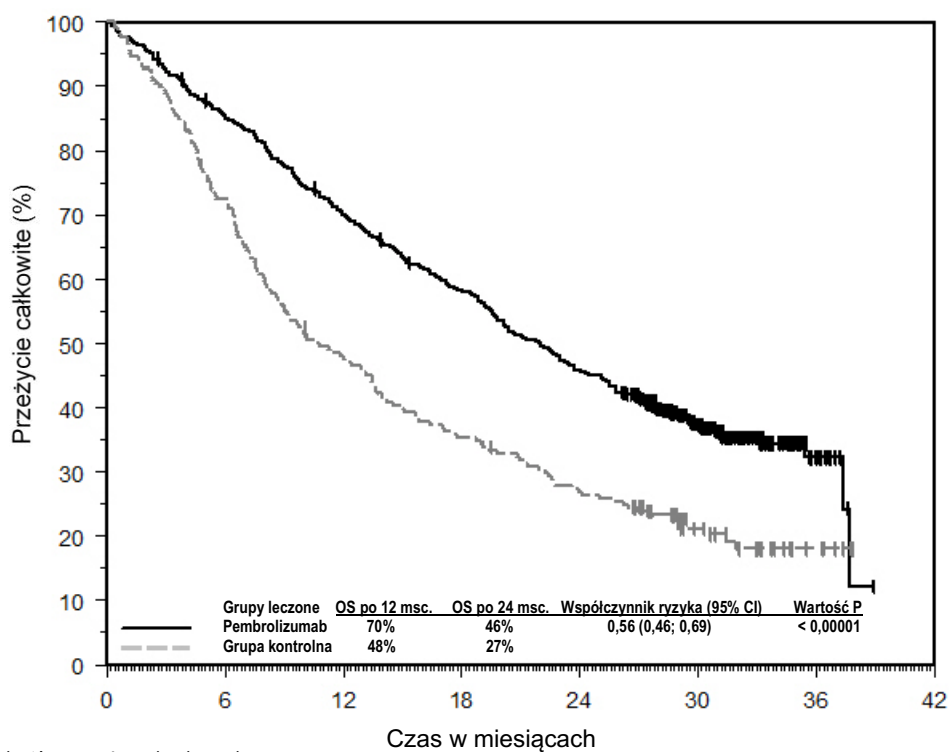
‡ Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

¶ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według statusu ekspresji PD-L1, stosowania chemioterapii opartej na pochodnych platyny i nawyku palenia tytoniu

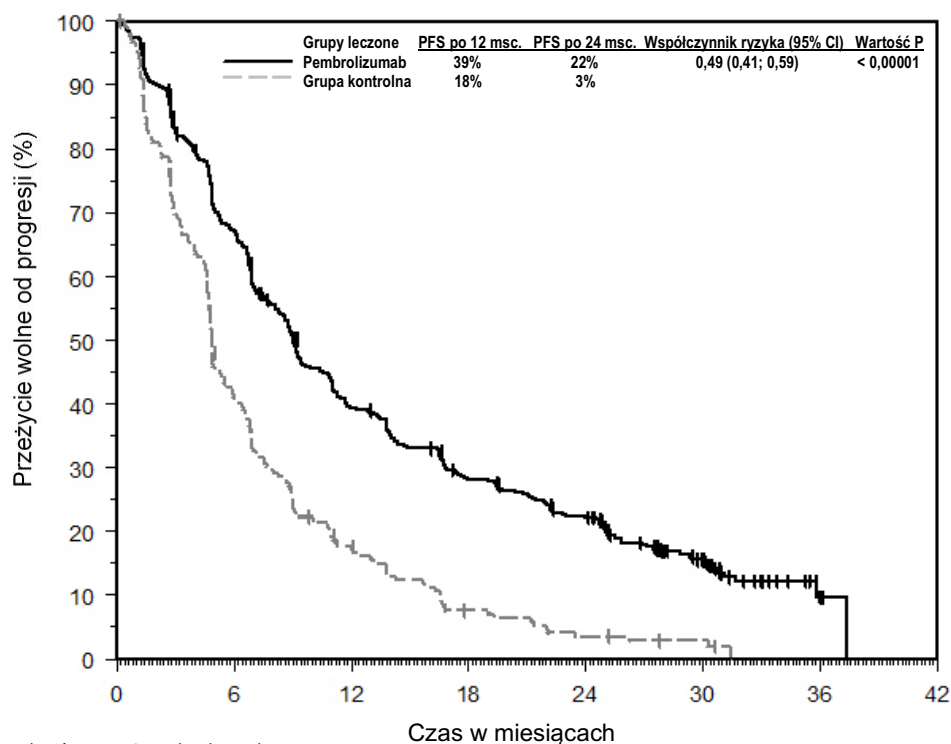
Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

Rycina 14: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-189 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



	0	6	12	18	24	30	36	42
Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem								
Pembrolizumab:	410	347	283	234	184	86	12	0
Grupa kontrolna:	206	149	98	72	55	25	5	0

Rycina 15: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-189 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem		Czas w miesiącach						
Pembrolizumab:	410	270	154	107	80	32	2	0
Grupa kontrolna:	206	83	33	13	6	3	0	0

W badaniu KEYNOTE-189 analizę przeprowadzono u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=127 (31%) w porównaniu z chemioterapią: n=63 (31%)], TPS 1-49% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=128 (31%) w porównaniu z chemioterapią: n=58 (28%)] lub ≥ 50% [pembrolizumab w skojarzeniu: n=132 (32%) w porównaniu z chemioterapią: n=70 (34%)] (patrz Tabela 17).

Tabela 17: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-189*

Punkt końcowy	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 do 49%		TPS ≥ 50%	
Współczynnik ryzyka dla OS [†] (95% CI)	0,51 (0,36; 0,71)		0,66 (0,46; 0,96)		0,59 (0,40; 0,86)	
Współczynnik ryzyka dla PFS [†] (95% CI)	0,67 (0,49; 0,93)		0,53 (0,38; 0,74)		0,35 (0,25; 0,49)	
ORR %	33%	14%	50%	21%	62%	26%

* Oparte na wynikach analizy końcowej

† Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-189 włączono ogółem 57 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (35 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 22 w grupie kontrolnej). W tej badanej podgrupie stwierdzono wartość HR=1,54 [95% CI 0,76; 3,14] dla OS i HR=1,12 [95% CI 0,56; 2,22] dla PFS w przypadku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące

skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

Badanie KEYNOTE-407: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego w płaskonabłonkowym NDRP u pacjentów wcześniej nieleczonych

Skuteczność pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem lub nab-paklitaksellem oceniano w badaniu KEYNOTE-407, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkiem badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Głównymi kryteriami kwalifikacji do udziału w badaniu były występowanie płaskonabłonkowego NDRP z przerzutami, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, oraz brak wcześniejszego leczenia układowego choroby z przerzutami. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjenci, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni.

Randomizacja była stratyfikowana według ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS < 1% [ujemna] oraz TPS ≥ 1%), wyboru paklitakselu lub nab-paklitakselu przez badacza oraz regionu geograficznego (Azja Wschodnia oraz regiony poza Azją Wschodnią). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia podawanego we wlewie dożylnym:

- pembrolizumab 200 mg i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m² w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie. Pembrolizumab był podawany przed chemioterapią w dniu 1.
- placebo i karboplatyna w dawce AUC 6 mg/ml/min w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle oraz paklitaksel w dawce 200 mg/m² w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle lub nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m² w dniach 1, 8 i 15 każdego 21-dniowego cyklu przez 4 cykle, a następnie placebo co 3 tygodnie.

Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne.

Pacjenci w grupie placebo otrzymywali pembrolizumab w monoterapii w momencie progresji choroby.

Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni do tygodnia 18., co 9 tygodni do tygodnia 45., a następnie co 12 tygodni.

Łącznie 559 pacjentów poddano randomizacji. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji badanej należały: mediana wieku 65 lat (zakres: od 29 do 88 lat); 55% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 81% mężczyzn; 77% osób rasy białej; 29% i 71% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano odpowiednio wynik 0 i 1; oraz 8% osób z leczonymi przerzutami w mózgu w punkcie wyjścia. Trzydzieści pięć procent pacjentów wykazywało ekspresję PD-L1 (TPS < 1% [ujemna]); 19% osób pochodziło z Azji Wschodniej; a 60% pacjentów otrzymywało paklitaksel.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1).

Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie, oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

W Tabeli 18 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 16 i 17 przedstawiono

krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 14,3 miesiąca.

Tabela 18: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-407

Punkt końcowy	Pembrolizumab Karboplatyna Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=278	Placebo Karboplatyna Paklitaksel/Nab- paklitaksel n=281
OS*		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	168 (60%)	197 (70%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	17,1 (14,4; 19,9)	11,6 (10,1; 13,7)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,71 (0,58; 0,88)	
Wartość p [‡]	0,0006	
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	217 (78%)	252 (90%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	8,0 (6,3; 8,4)	5,1 (4,3; 6,0)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,57 (0,47; 0,69)	
Wartość p [‡]	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR % (95% CI)	63% (57; 68)	38% (33; 44)
Odpowiedź całkowita	2,2%	3,2%
Odpowiedź częściowa	60%	35%
Wartość p [§]	< 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	8,8 (1,3+; 28,4+)	4,9 (1,3+; 28,3+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy [¶]	38%	25%

* Ogółem 138 pacjentów (51%) z grupy otrzymującej placebo z chemioterapią, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie stosowane w ramach badania, przeszło na pembrolizumab stosowany w monoterapii lub jako kolejny produkt leczniczy zaczęło przyjmować inhibitor punktu kontrolnego

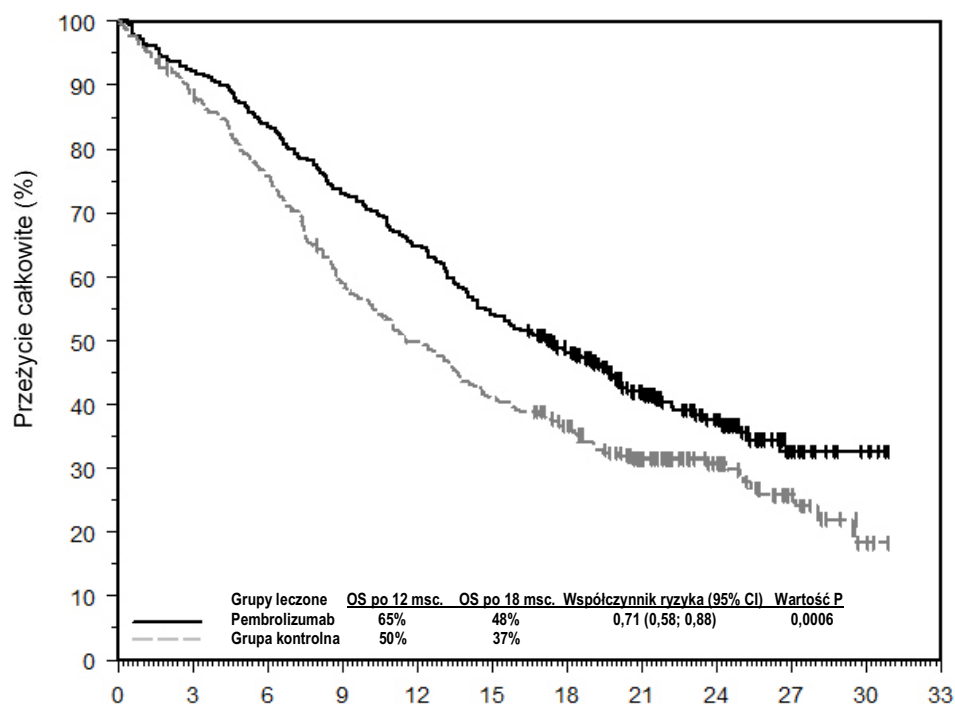
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

[§] Na podstawie metody Miettinen i Nurminen

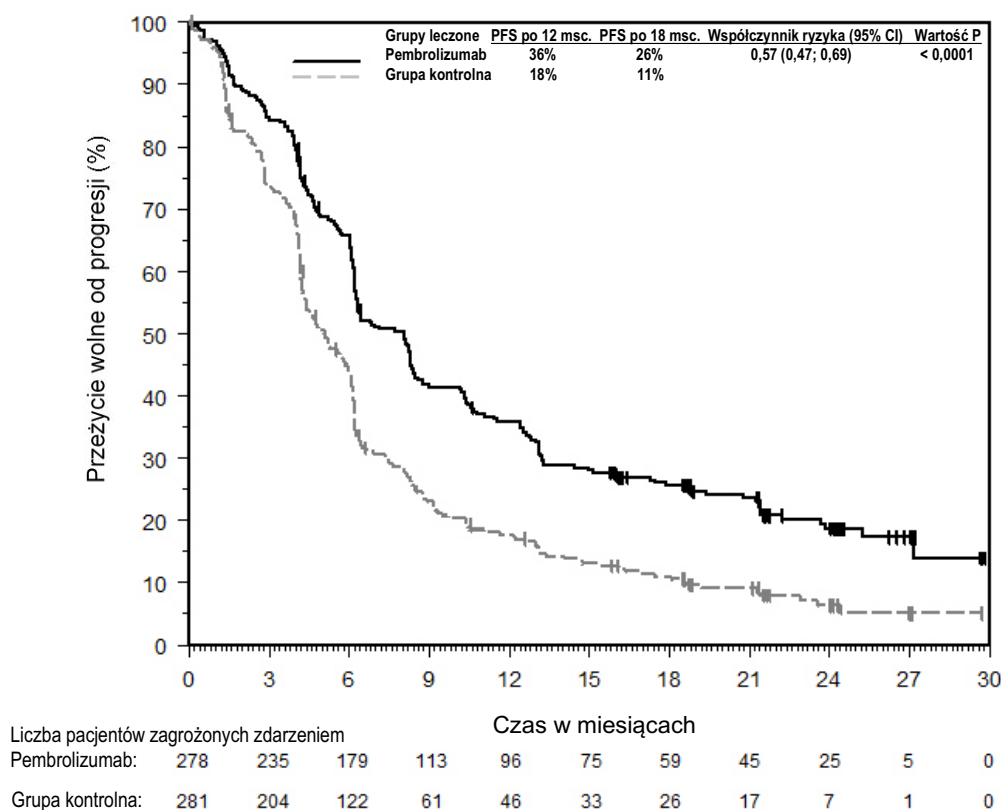
[¶] Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

Rycina 16: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w badaniu KEYNOTE-407



	Czas w miesiącach											
Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	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
Grupa kontrolna:	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

Rycina 17: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu KEYNOTE-407



W badaniu KEYNOTE-407 analizę przeprowadzono u pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS < 1% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=95 (34%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=99 (35%)], TPS 1-49% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=103 (37%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=104 (37%)] lub TPS ≥ 50% [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=73 (26%) w porównaniu z placebo z chemioterapią: n=73 (26%)] (patrz Tabela 19).

Tabela 19: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-407*

Punkt końcowy	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem	Chemioterapia
	TPS < 1%		TPS 1 do 49%		TPS ≥ 50%	
Współczynnik ryzyka dla OS [†] (95% CI)	0,79 (0,56; 1,11)		0,59 (0,42; 0,84)		0,79 (0,52; 1,21)	
Współczynnik ryzyka dla PFS [†] (95% CI)	0,67 (0,49; 0,91)		0,52 (0,38; 0,71)		0,43 (0,29; 0,63)	
ORR %	67%	41%	55%	42%	64%	30%

* Oparte na wynikach analizy końcowej

[†] Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

W chwili przeprowadzania analizy końcowej, do badania KEYNOTE-407 włączono ogółem 65 pacjentów z NDRP w wieku ≥ 75 lat (34 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 31 w grupie kontrolnej). W tej badanej podgrupie stwierdzono wartość HR=0,81 [95% CI 0,43; 1,55] dla OS i HR=0,61 [95% CI 0,34; 1,09] dla PFS oraz ORR wynoszący 62% i 45% w przypadku stosowania pembrolizumabu w terapii skojarzonej w porównaniu z chemioterapią. Dane dotyczące skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w tej populacji pacjentów są ograniczone.

Badanie KEYNOTE-010: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z NDRP stosujących wcześniej chemioterapię

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-010, wielośrodkowym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby, dotyczącym leczenia NDRP w zaawansowanym stadium u pacjentów stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. U pacjentów wykazano ekspresję PD-L1 z TPS \geq 1% w testach wykonywanych z użyciem zestawu PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM. U pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR lub translokacją ALK wykazano również progresję choroby po terapii lekami dopuszczonymi do stosowania w przypadku obecności tych mutacji przed podaniem pembrolizumabu. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg mc. (n=344) lub 10 mg/kg mc. (n=346), lub do grupy leczonej docetakselem podawanym co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 75 mg/m² pc. (n=343) do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną; pacjentów z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub osoby, u których zastosowano radioterapię klatki piersiowej dawką przekraczającą 30 Gy w okresie poprzednich 26 tygodni. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni.

Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (42% osób w wieku co najmniej 65 lat); 61% mężczyzn; 72% osób rasy białej, 21% osób rasy żółtej i 34% oraz 66% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano odpowiednio wynik 0 i 1. Charakterystyka choroby to rak płaskonabłonkowy (21%) i niepłaskonabłonkowy (70%); stopień zaawansowania IIIA (2%); stopień zaawansowania IIIB (7%); stopień zaawansowania IV (91%); obecność stabilnych przerzutów w mózgu (15%) oraz mutacji w genie EGFR (8%) lub ALK (1%). Wcześniej stosowano schemat dwulekowy z pochodną platyny (100%); u pacjentów zastosowano jedną (69%) albo co najmniej dwie (29%) linie leczenia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (ang. BICR, blinded independent central review) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 20 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla całej populacji (TPS \geq 1%) i dla pacjentów z TPS \geq 50%, a Rycina 18 przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dla OS (TPS \geq 1%) na podstawie analizy końcowej z medianą czasu obserwacji wynoszącą 42,6 miesiąca.

Tabela 20: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. u leczonych wcześniej pacjentów z NDRP w badaniu KEYNOTE-010

Punkt końcowy	Pembrolizumab 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Docetaksel 75 mg/m² pc. co 3 tygodnie
TPS ≥ 1%			
Liczba pacjentów	344	346	343
OS			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	284 (83%)	264 (76%)	295 (86%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,77 (0,66; 0,91)	0,61 (0,52; 0,73)	---
Wartość p [†]	0,00128	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,4 (9,5; 11,9)	13,2 (11,2; 16,7)	8,4 (7,6; 9,5)
PFS[‡]			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	305 (89%)	292 (84%)	314 (92%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,88 (0,75; 1,04)	0,75 (0,63; 0,89)	---
Wartość p [†]	0,065	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (2,7; 4,5)	4,1 (3,8; 4,5)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie[‡]			
ORR % (95% CI)	20% (16; 25)	21% (17; 26)	9% (6; 13)
Odpowiedź całkowita	2%	3%	0%
Odpowiedź częściowa	18%	18%	9%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^{‡,§}			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (2,8; 46,2+)	37,8 (2,0+; 49,3+)	7,1 (1,4+; 16,8)
Odsetek (%) osób z utrzymującą się odpowiedzią [¶]	42%	43%	6%
TPS ≥ 50%			
Liczba pacjentów	139	151	152
OS			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	97 (70%)	102 (68%)	127 (84%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,56 (0,43; 0,74)	0,50 (0,38; 0,65)	---
Wartość p [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	15,8 (10,8; 22,5)	18,7 (12,1; 25,3)	8,2 (6,4; 9,8)
PFS[‡]			
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	107 (77%)	115 (76%)	138 (91%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,59 (0,45; 0,77)	0,53 (0,41; 0,70)	---
Wartość P [†]	< 0,001	< 0,001	---
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,3 (4,1; 7,9)	5,2 (4,1; 8,1)	4,2 (3,8; 4,7)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie[‡]			
ORR % (95% CI)	32% (24; 40)	32% (25; 41)	9% (5; 14)
Odpowiedź całkowita	4%	4%	0%
Odpowiedź częściowa	27%	28%	9%

Punkt końcowy	Pembrolizumab 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie	Docetaksel 75 mg/m ² pc. co 3 tygodnie
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^{‡,§}			
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (2,8; 44,0+)	37,5 (2,0+; 49,3+)	8,1 (2,6; 16,8)
Odsetek (%) osób z utrzymującą się odpowiedzią [¶]	55%	47%	8%

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z docetaksem) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

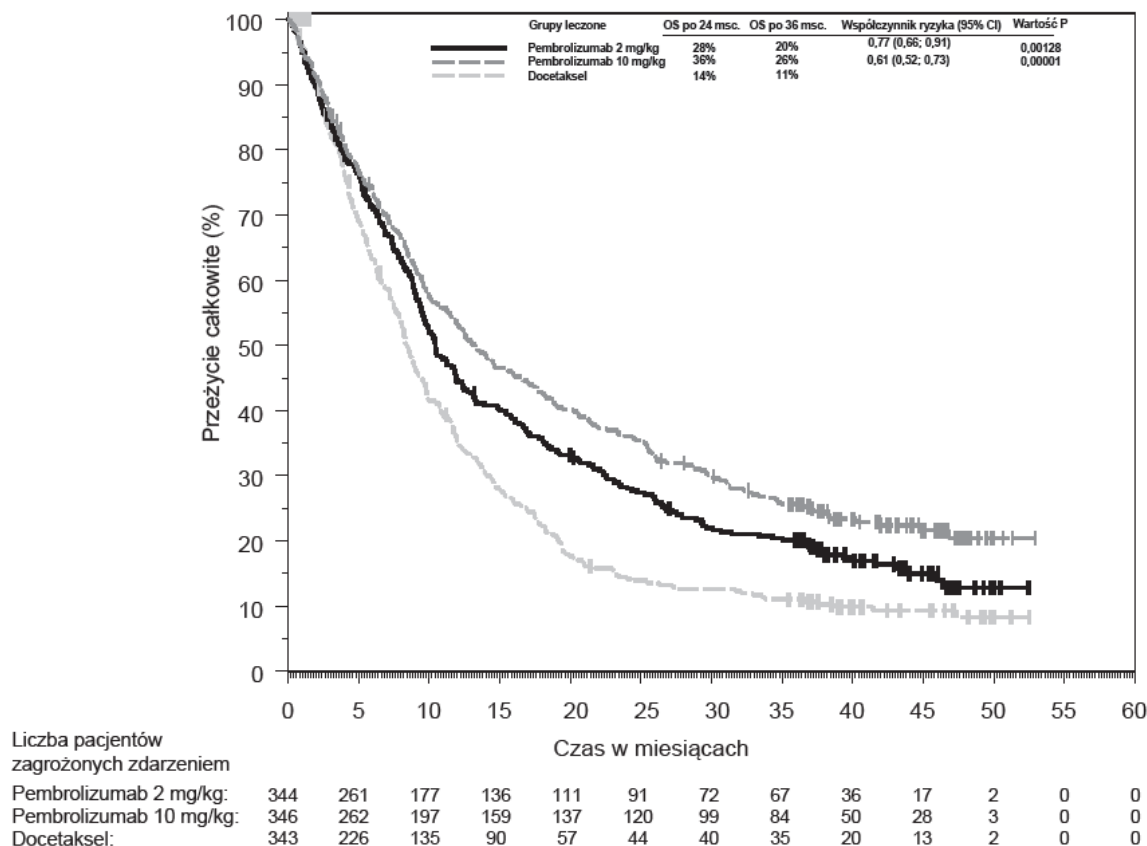
† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową, jako najlepszą obiektywną odpowiedź

¶ Utrzymująca się odpowiedź obejmuje wszystkich pacjentów, którzy w momencie analizy żyli, nie wykazywali progresji choroby, nie rozpoczęli nowych terapii przeciwnowotworowych i nie ustalono utraty ich obserwacji

Rycina 18: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-010 (pacjenci z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 1%, populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Wyniki oceny skuteczności były podobne w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. i w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg mc. Na podstawie porównania między grupami ustalono, że wyniki oceny skuteczności dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były zgodne, niezależnie od czasu pobrania wycinka tkanki nowotworowej (świeżo pobrany lub archiwalny).

U pacjentów, którzy nigdy nie palili lub u pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, u których zastosowano przynajmniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitorem kinazy tyrozynowej, w analizach przeprowadzonych w podgrupach zaobserwowano zmniejszenie

korzystnego wpływu leczenia pembrolizumabem na przeżycie w porównaniu z terapią docetaksemem; jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów nie można z tych danych wyciągnąć ostatecznych wniosków.

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu u pacjentów z nowotworami niewykazującymi ekspresji PD-L1.

Klasyczny chłoniak Hodgkina

Badanie KEYNOTE-204: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (cHL)

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniano w badaniu KEYNOTE-204, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, w którym wzięło udział 304 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Do badania nie zostali zakwalifikowani pacjenci z aktywną, niezakaźną postacią zapalenia płuc, pacjenci u których wykonano allogeniczne przeszczepienie HSCT w ciągu ostatnich 5 lat (lub > 5 lat, ale u których wystąpiły objawy GVHD), pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, pacjenci z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci z aktywnym zakażeniem wymagającym leczenia układowego. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniej wykonanego ASCT (tak lub nie) i statusu choroby po leczeniu pierwszej linii (choroba pierwotnie oporna na leczenie lub nawrót mniej niż 12 miesięcy po zakończeniu leczenia albo nawrót w co najmniej 12 miesięcy po zakończeniu leczenia). Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup terapeutycznych:

- pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tygodnie
- brentuksymab z wedotyną (BV) w dawce 1,8 mg/kg mc. podawane dożylnie co 3 tygodnie.

Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg podawany dożylnie co 3 tygodnie, do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, lub udokumentowanej progresji choroby, lub maksymalnie przez 35 cykli. Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu podawania pembrolizumabu w cyklu 35. Odpowiedź była oceniana co 12 tygodni, przy czym pierwsza planowana ocena po rozpoczęciu badania miała miejsce w 12. tygodniu.

Wśród 304 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-204 podgrupę stanowiło 112 pacjentów po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania i 137 pacjentów po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do ASCT w chwili włączenia do badania. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 249 pacjentów należały: mediana wieku 34 lata (11% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych); 56% mężczyzn; 80% osób rasy białej i 7% osób rasy żółtej oraz 58% i 41% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 i 1. Oporność na chemioterapię pierwszej linii stwierdzono u około 30% przypadków, a u ~ 45% pacjentów wykonano wcześniej ASCT. Najczęściej występującym podtypem histologicznym klasycznego chłoniaka Hodgkina było stwardnienie guzkowe (~ 81%), a masywne zmiany węzłowe, objawy ogólne B i zajęcie szpiku kostnego stwierdzono odpowiednio u około 21%, 28% oraz 4% pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), obydwa ocenione na podstawie niezależnej analizy centralnej według zmienionych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 roku. Dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności – przeżycie całkowite (OS), nie był oficjalnie oceniany w czasie przeprowadzania tej analizy. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) mediana czasu trwania obserwacji u 151 pacjentów leczonych pembrolizumabem wynosiła 24,9 miesiąca (zakres: od 1,8 miesiąca do 42,0 miesiący). Wyniki wstępnej analizy dla PFS wykazały wartość HR wynoszącą 0,65 (95% CI: 0,48; 0,88) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0027. ORR wyniósł 66% dla pembrolizumabu w porównaniu z 54% dla standardowego leczenia z wartością p wynoszącą 0,0225. Wyniki oceny skuteczności dla podgrupy podsumowano w Tabeli 21. Wyniki oceny skuteczności w tej podgrupie były zgodne

z populacją wyodrębnioną zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 19 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla PFS w tej podgrupie.

Tabela 21: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do ASCT

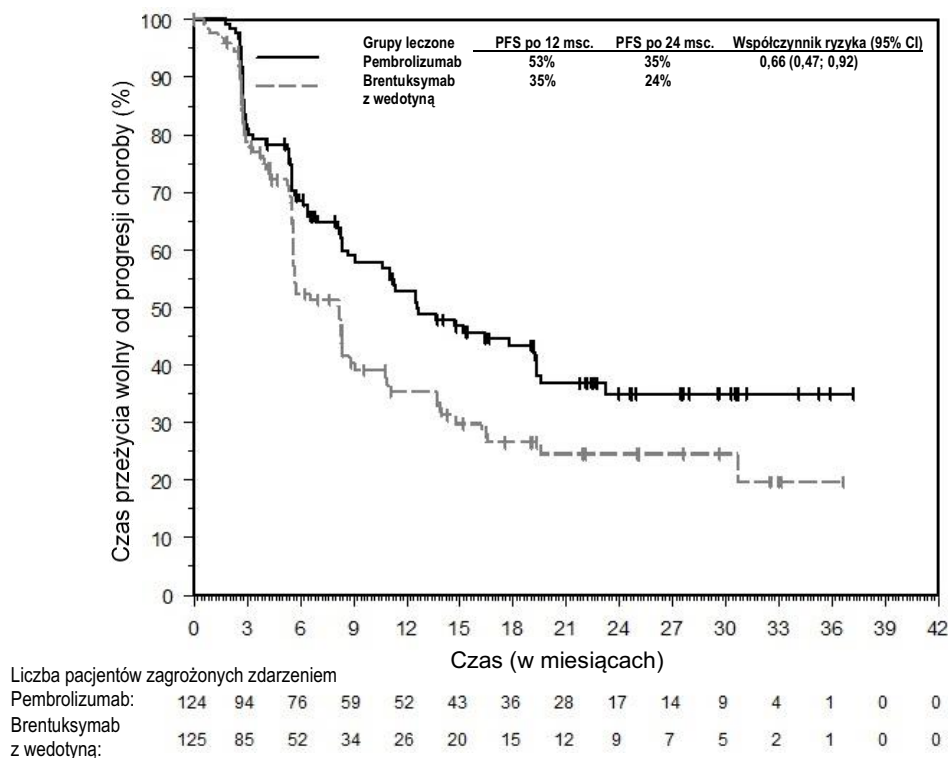
Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=124	Brentuksymab z wedotyną 1,8 mg/kg mc. co 3 tygodnie n=125
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	68 (55%)	75 (60%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR‡ % (95% CI)	65% (56,3; 73,6)	54% (45,3; 63,3)
Odpowiedź całkowita	27%	22%
Odpowiedź częściowa	39%	33%
Choroba stabilna	12%	23%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Liczba (% [¶]) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	53 (80,8%)	28 (61,2%)
Liczba (% [¶]) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	37 (61,7%)	17 (49,0%)

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

‡ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano najlepszą odpowiedź ogółem jako odpowiedź całkowitą lub częściową

¶ Na podstawie estymatora Kaplana-Meiera

Rycina 19: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-204 u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu przeszczepienia przed włączeniem do badania lub po niepowodzeniu dwóch lub więcej wcześniejszych terapii, którzy nie kwalifikowali się do ASCT



Badanie KEYNOTE-087 i badanie KEYNOTE-013: badania otwarte z udziałem pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 – dwóch wieloośrodkowych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby, w których wzięło udział 241 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Do tych badań włączono pacjentów po niepowodzeniu ASCT i nieudanym leczeniu brentuksymabem z wedotyną (BV), pacjentów którzy nie zostali zakwalifikowani do ASCT, ponieważ nie udało się uzyskać całkowitej lub częściowej remisji w wyniku chemioterapii ratunkowej i przeszli nieudane leczenie BV, lub pacjentów którzy przeszli nieudane przeszczepienie ASCT i nie otrzymywali BV. Pięcioro uczestników badania nie zostało zakwalifikowanych do ASCT z powodów innych niż niepowodzenie chemioterapii ratunkowej. Do obu badań włączano pacjentów niezależnie od ekspresji PD-L1. Pacjenci z aktywną, niezakaźną postacią zapalenia płuc, pacjenci u których wykonano przeszczep allogeniczny w ciągu ostatnich 5 lat (lub > 5 lat, ale u których wystąpiła GVHD), pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub pacjenci z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego nie zostali zakwalifikowani do żadnego z badań. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=210; KEYNOTE-087) lub w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie (n=31; KEYNOTE-013) do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub udokumentowanej progresji choroby.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-087 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 35 lat (9% osób w wieku 65 lat lub starszych); 54% mężczyzn; 88% osób rasy białej; oraz odpowiednio 49% i 51% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba linii terapii stosowanej wcześniej w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 4 (zakres: od 1 do 12). Oporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 81% pacjentów, w tym u 34% pacjentów stwierdzono oporność na terapię pierwszego rzutu. ASCT wykonano u 61% pacjentów, a 38% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia; u 17% nie stosowano wcześniej brentuksymabu z wedotyną, natomiast 37% pacjentów poddano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie

stwardnienia guzkowego 81%, postać mieszanokomórkowa 11%, bogata w limfocyty 4% i uboga w limfocyty 2%.

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-013 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 32 lata (7% osób w wieku 65 lat lub starszych), 58% mężczyzn, 94% osób rasy białej; oraz odpowiednio 45% i 55% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano wynik 0 lub 1. Średnia liczba rzutów terapii stosowanej wcześniej w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina wynosiła 5 (zakres: od 2 do 15). Oporność na co najmniej jedną stosowaną wcześniej terapię stwierdzono u 84% pacjentów, w tym u 35% pacjentów stwierdzono oporność na terapię pierwszego rzutu. ASCT wykonano u 74% pacjentów, 26% nie zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia, natomiast 45% pacjentów poddawano wcześniej radioterapii. Podtypy choroby: o typie stwardnienia guzkowego 97% oraz postać mieszanokomórkowa 3%.

Pierwszorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności (ORR i CRR) oceniano na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 r. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas trwania odpowiedzi, PFS i OS. Odpowiedź w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013 oceniano, odpowiednio, co 12 i 8 tygodni, przy czym pierwsza planowana ocena po rozpoczęciu badania miała miejsce w 12. tygodniu. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22: Wyniki oceny skuteczności w badaniach KEYNOTE-087 i KEYNOTE-013

	KEYNOTE-087*	KEYNOTE-013†
Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=210	Pembrolizumab 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie n=31
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie‡		
ORR % (95% CI)	71% (64,8; 77,4)	58% (39,1; 75,5)
Całkowita remisja	28%	19%
Częściowa remisja	44%	39%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie‡		
Mediana w miesiącach (zakres)	16,6 (0,0+; 62,1+)§	Nie uzyskano (0,0+; 45,6+)¶
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12-miesiący	59%#	70% ^b
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 24-miesiące	45% ^b	---
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 60-miesiący	25% ^a	---
Czas do uzyskania odpowiedzi		
Mediana w miesiącach (zakres)	2,8 (2,1; 16,5)§	2,8 (2,4; 8,6)¶
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	59 (28%)	6 (19%)
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	96%	87%
Wskaźnik OS po 24 miesiącach	91%	87%
Wskaźnik OS po 60 miesiącach	71%	---

* Mediana czasu trwania obserwacji 62,9 miesiąca

† Mediana czasu trwania obserwacji 52,8 miesiąca

‡ Oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia, według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG) z 2007 r., na podstawie wyników badań obrazowych PET CT

§ Na podstawie wyników uzyskanych u pacjentów (n=150), u których według niezależnej oceny wystąpiła odpowiedź na leczenie

¶ Na podstawie wyników uzyskanych u pacjentów (n=18), u których według niezależnej oceny wystąpiła odpowiedź na leczenie

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 62 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy

^b Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 7 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 12 miesięcy

^B Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 37 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 24 miesiące

^a Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 4 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 60 miesięcy

Skuteczność leczenia u pacjentów w podeszłym wieku

W sumie 46 pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w wieku ≥ 65 lat leczono pembrolizumabem w badaniach KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 i KEYNOTE-204. Dane zebrane od tych pacjentów są zbyt ograniczone, aby możliwe było wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących skuteczności leczenia w tej populacji.

Rak urotelialny

Badanie KEYNOTE-045: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-045, wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym (1:1) badaniu z grupą kontrolną, dotyczącym leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby, która wystąpiła w trakcie lub po chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Pacjenci z nowotworem miejscowo zaawansowanym/z przerzutami musieli otrzymywać pochodne platyny w ramach leczenia pierwszego rzutu lub terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej, a nawrót lub progresja choroby nastąpiły po ≤ 12 miesiącach od zakończenia leczenia. Pacjentów przydzielano w sposób losowy (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (n=270) lub wybieranym przez badacza jednym z następujących schematów chemioterapii, podawanych dożylnie co 3 tygodnie (n=272): paklitaksel 175 mg/m² (n=84), docetaksel 75 mg/m² (n=84) lub winflunina 320 mg/m² (n=87). Pacjentów leczono pembrolizumabem do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i, według opinii badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego oraz pacjentów, którzy wcześniej stosowali więcej niż 2 schematy chemioterapii układowej w leczeniu raka urotelialnego z przerzutami. Pacjenci ze stopniem sprawności 2 w skali ECOG musieli mieć stężenie hemoglobiny na poziomie ≥ 10 g/dl, nie mogli mieć przerzutów w wątrobie, a ostatnią dawkę poprzedniej chemioterapii musieli otrzymać ≥ 3 miesiące przed włączeniem do tego badania. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, następnie co 6 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 542 przydzielonych w sposób losowy pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-045 do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 66 lat (zakres: od 26 do 88 lat); 58% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych; 74% mężczyzn; 72% osób rasy białej, 23% osób rasy żółtej; 56% i 1% osób, u których w ocenie sprawności w skali ECOG uzyskano odpowiednio wynik 1 i 2 oraz 96% osób ze stopniem zaawansowania nowotworu M1 i 4% ze stopniem zaawansowania nowotworu M0. Przerzuty do narządów jamy brzusznej stwierdzono u 87% pacjentów, w tym u 34% - przerzuty do wątroby. U osiemdziesięciu sześciu procent pacjentów nowotwór pierwotny był zlokalizowany w dolnym odcinku dróg moczowych, a u 14% w górnym odcinku. Progresja choroby po wcześniejszym podaniu chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z pochodnymi platyny nastąpiła u 15% pacjentów. Dwadzieścia jeden procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 schematy chemioterapii ogólnoustrojowej w leczeniu choroby z przerzutami. Cisplatynę otrzymywało wcześniej 76% pacjentów, karboplatynę – 23%, a 1% pacjentów otrzymywał inny schemat oparty na pochodnych platyny.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) (oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1) oraz czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. W Tabeli 23 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z analizy końcowej dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Na Rycinie 20 przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla OS na podstawie wyników analizy końcowej. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę wartości OS i ORR u pacjentów przyjmujących pembrolizumab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię. W przypadku PFS nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między pembrolizumabem a chemioterapią.

Tabela 23: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z rakiem urotelialnym w badaniu KEYNOTE-045

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=270	Chemioterapia n=272
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	200 (74%)	219 (81%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,70 (0,57; 0,85)	
Wartość p [†]	< 0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,1 (8,0; 12,3)	7,3 (6,1; 8,1)
PFS[‡]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	233 (86%)	237 (87%)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,96 (0,79; 1,16)	
Wartość p [†]	0,313	
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,1 (2,0; 2,2)	3,3 (2,4; 3,6)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie[‡]		
ORR % (95% CI)	21% (16; 27)	11% (8; 15)
Wartość p [§]	< 0,001	
Odpowiedź całkowita	9%	3%
Odpowiedź częściowa	12%	8%
Choroba stabilna	17%	34%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^{‡,¶}		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie osiągnięto (1,6+; 30,0+)	4,4 (1,4+; 29,9+)
Liczba (% [#]) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	46 (84%)	8 (47%)
Liczba (% [#]) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	35 (68%)	5 (35%)

* Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

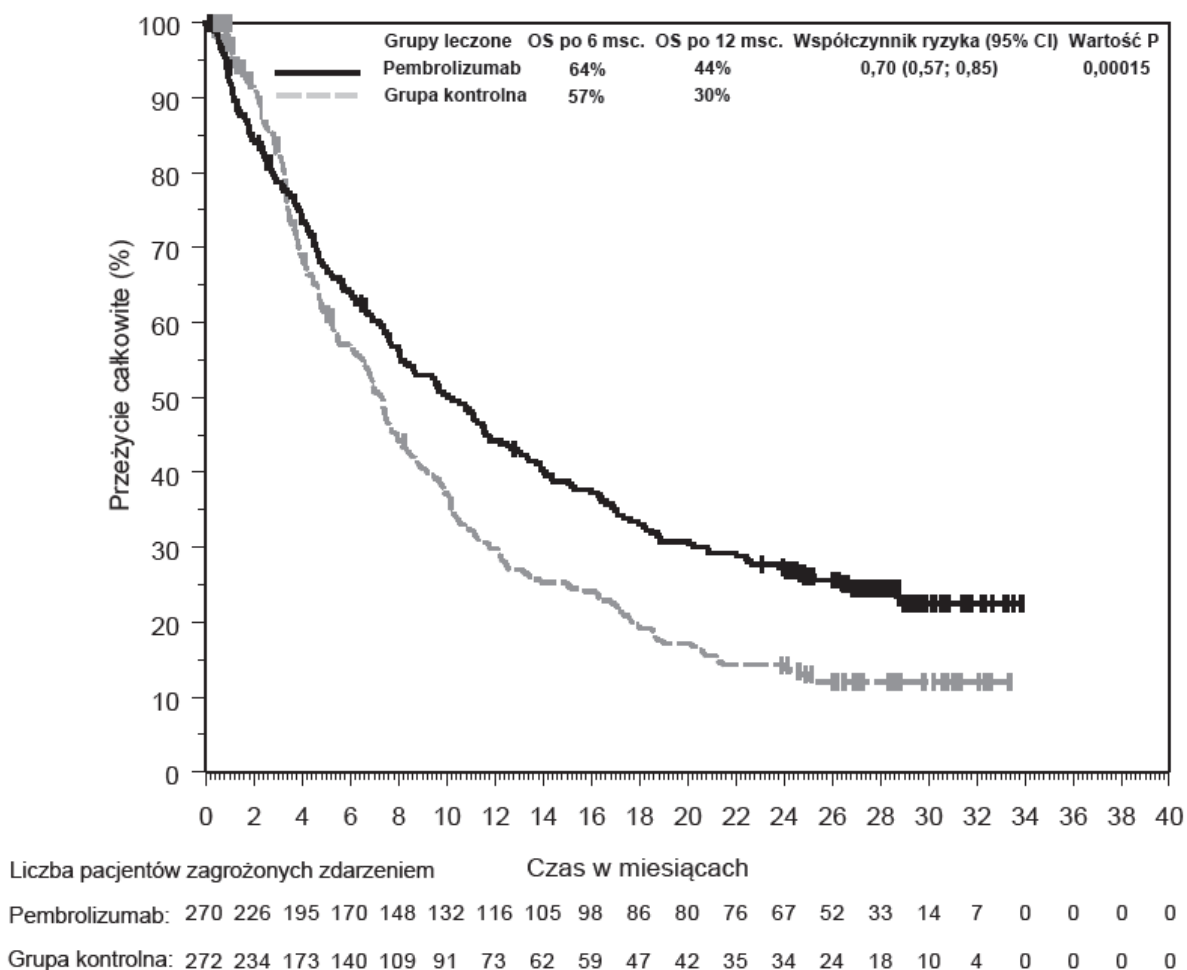
‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

§ Na podstawie metody Miettinen i Nurminen

¶ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

Rycina 20: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-045 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



W badaniu KEYNOTE-045 przeprowadzono analizę pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosił < 10 [pembrolizumab: n=186 (69%) w porównaniu z chemioterapią: n=176 (65%)] lub ≥ 10 [pembrolizumab: n=74 (27%) w porównaniu z chemioterapią: n=90 (33%)] zarówno w grupie leczonej pembrolizumabem, jak i w grupie stosującej chemioterapię (patrz Tabela 24).

Tabela 24: Przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1

Ekspresja PD-L1	Pembrolizumab	Chemioterapia	Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)
	OS w zależności od ekspresji PD-L1		
	Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie*		
CPS < 10	140 (75%)	144 (82%)	0,75 (0,59; 0,95)
CPS ≥ 10	53 (72%)	72 (80%)	0,55 (0,37; 0,81)

* Na podstawie wyników analizy końcowej

† Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

Ocenę wyników leczenia przez pacjentów przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Stwierdzono, że u pacjentów leczonych pembrolizumabem czas do wystąpienia pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 był dłuższy niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię wybraną przez badacza (współczynnik ryzyka 0,70; 95% CI 0,55-0,90). W trakcie 15-tygodniowego okresu obserwacji ogólny stan zdrowia/jakość życia pacjentów otrzymujących pembrolizumab utrzymywały się na stałym poziomie, a u pacjentów otrzymujących chemioterapię wybraną przez badacza odnotowano pogorszenie tych

parametrów. Należy jednak wziąć pod uwagę otwarty sposób prowadzonego badania i ostrożnie interpretować otrzymane wyniki.

Badanie KEYNOTE-052: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatinę

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-052, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, dotyczącym leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatinę. Pacjenci otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce 200 mg do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Leczenie można było kontynuować pomimo progresji choroby, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i, według opinii badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Pacjenci, u których nie stwierdzono progresji choroby, mogli otrzymywać leczenie przez maksymalny okres 24 miesięcy. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach po podaniu pierwszej dawki, następnie co 6 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 370 pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatinę, do wyjściowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 74 lata (82% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych); 77% mężczyzn; 89% osób rasy białej i 7% osób rasy żółtej; 88% osób ze stopniem zaawansowania nowotworu M1, 12% ze stopniem zaawansowania nowotworu M0. Przerzuty do narządów jamy brzusznej stwierdzono u 85% pacjentów, w tym u 21% - przerzuty do wątroby. Powody, dla których pacjenci nie mogli otrzymywać cisplatinę, obejmowały: klirens kreatyniny na początku badania < 60 ml/min (50%), stopień sprawności 2 w skali ECOG (32%), stopień sprawności 2 w skali ECOG i klirens kreatyniny na początku badania < 60 ml/min (9%) oraz inne (niewydolność serca klasy III, neuropatia obwodowa stopnia 2. lub wyższego, utrata słuchu stopnia 2. lub wyższego; 9%). Dziewięćdziesiąt procent pacjentów nie było dotychczas leczonych, a 10% otrzymywało wcześniej chemioterapię adjuwantową lub neoadjuwantową opartą na pochodnych platyny. U osiemdziesięciu jeden pacjentów nowotwór pierwotny był zlokalizowany w dolnych drogach moczowych, a u 19% – w górnych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). W Tabeli 25 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji badanej podczas analizy końcowej na podstawie mediany czasu trwania obserwacji wynoszącej 11,4 miesiąca (zakres: od 0,1 do 41,2 miesiąca) dla wszystkich pacjentów.

Tabela 25: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg u pacjentów z rakiem urotelialnym, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii zawierającej cisplatinę, w badaniu KEYNOTE-052

Punkt końcowy	n=370
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*	
ORR % (95% CI)	29% (24; 34)
Wskaźnik kontroli choroby [†]	47%
Odpowiedź całkowita	9%
Odpowiedź częściowa	20%
Choroba stabilna	18%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie	
Mediana w miesiącach (zakres)	30,1 (1,4+; 35,9+)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	81% [‡]
Czas do uzyskania odpowiedzi	
Mediana w miesiącach (zakres)	2,1 (1,3; 9,0)
PFS*	
Mediana w miesiącach (95% CI)	2,2 (2,1; 3,4)
Wskaźnik PFS po 6 miesiącach	33%
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach	22%
OS	
Mediana w miesiącach (95% CI)	11,3 (9,7; 13,1)
Wskaźnik OS po 6 miesiącach	67%
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	47%

* Oceniono na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

[†] Na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi: choroby stabilnej lub lepszego wyniku leczenia

[‡] Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; dotyczy 84 pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez co najmniej 6 miesięcy

W badaniu KEYNOTE-052 przeprowadzono analizę pacjentów z guzami z ekspresją PD-L1, u których CPS wynosił < 10 (n=251; 68%) lub ≥ 10 (n=110; 30%) w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ (patrz Tabela 26).

Tabela 26: Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od ekspresji PD-L1

Punkt końcowy	CPS < 10 n=251	CPS ≥ 10 n=110
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*		
ORR % (95% CI)	20% (16; 26)	47% (38; 57)
OS		
Mediana w miesiącach (95% CI)	10 (8; 12)	19 (12; 29)
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	41%	61%

* BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

Badanie KEYNOTE-361 to randomizowane badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną prowadzone metodą otwartej próby dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią złożoną, opartą na pochodnych platyny (tj. cisplatiną lub karboplatiną z gemcytabiną) lub w monoterapii, w porównaniu z chemioterapią, jako leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z rakiem urotelialnym

zaawansowanym lub z przerzutami. Wyniki badania KEYNOTE-361 dotyczące pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią nie wykazały statystycznie istotnej poprawy wartości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenionego na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 (współczynnik ryzyka 0,78; 95% CI: 0,65; 0,93; p=0,0033) oraz wartości przeżycia całkowitego (OS) (współczynnik ryzyka 0,86; 95% CI: 0,72; 1,02; p=0,0407) w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Na podstawie wcześniej zaplanowanej hierarchicznej kolejności testowania nie można było przeprowadzić formalnych testów poziomu istotności statystycznej stosowania pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią. Główne wyniki oceny skuteczności stosowania pembrolizumabu w monoterapii u pacjentów, dla których badacz wybrał karboplatinę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii, były zgodne z wynikami badania KEYNOTE-052. Wyniki dotyczące oceny skuteczności u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których CPS wynosił ≥ 10 były podobne do wyników uzyskanych w całej populacji, dla której wybrano karboplatinę jako stosowaną chemioterapię. Patrz Tabela 27 oraz Ryciny 21 i 22.

Tabela 27: Odpowiedź na leczenie pembrolizumabem podawanym co 3 tygodnie w dawce 200 mg lub stosowaną chemioterapię u pacjentów z nieleczonym wcześniej rakiem urotelialnym, dla których badacz wybrał karboplatynę zamiast cisplatyny jako lepsze rozwiązanie w chemioterapii w badaniu KEYNOTE-361

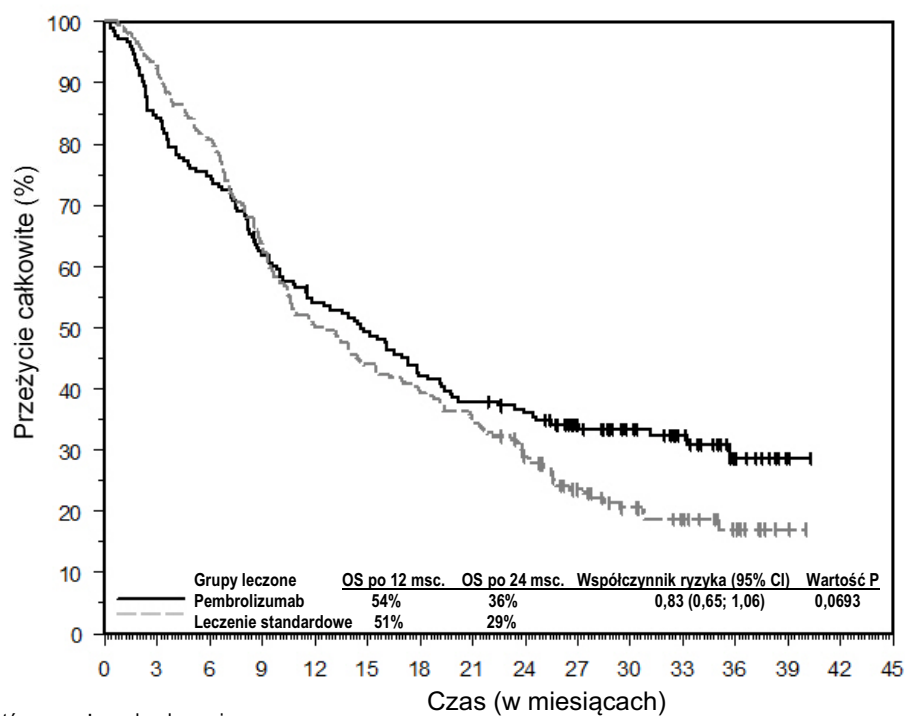
Punkt końcowy	Pembrolizumab n=170	Chemioterapia n=196	Pembrolizumab CPS ≥ 10 n=84	Chemioterapia CPS ≥ 10 n=89
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*				
ORR % (95% CI)	28% (21,1; 35,0)	42% (34,8; 49,1)	30% (20,3; 40,7)	46% (35,4; 57,0)
Odpowiedź całkowita	10%	11%	12%	18%
Odpowiedź częściowa	18%	31%	18%	28%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*				
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (3,2+; 36,1+)	6,3 (1,8+; 33,8+)	NU (4,2; 36,1+)	8,3 (2,1+; 33,8+)
Odsetek (%) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy [†]	57%	30%	63%	38%
PFS*				
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,2 (2,2; 5,5)	6,7 (6,2; 8,1)	3,9 (2,2; 6,8)	7,9 (6,1; 9,3)
Wskaźnik PFS po 12 miesiącach	25%	24%	26%	31%
OS				
Mediana w miesiącach (95% CI)	14,6 (10,2; 17,9)	12,3 (10,0; 15,5)	15,6 (8,6; 19,7)	13,5 (9,5; 21,0)
Wskaźnik OS po 12 miesiącach	54%	51%	57%	54%

* Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

[†] Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

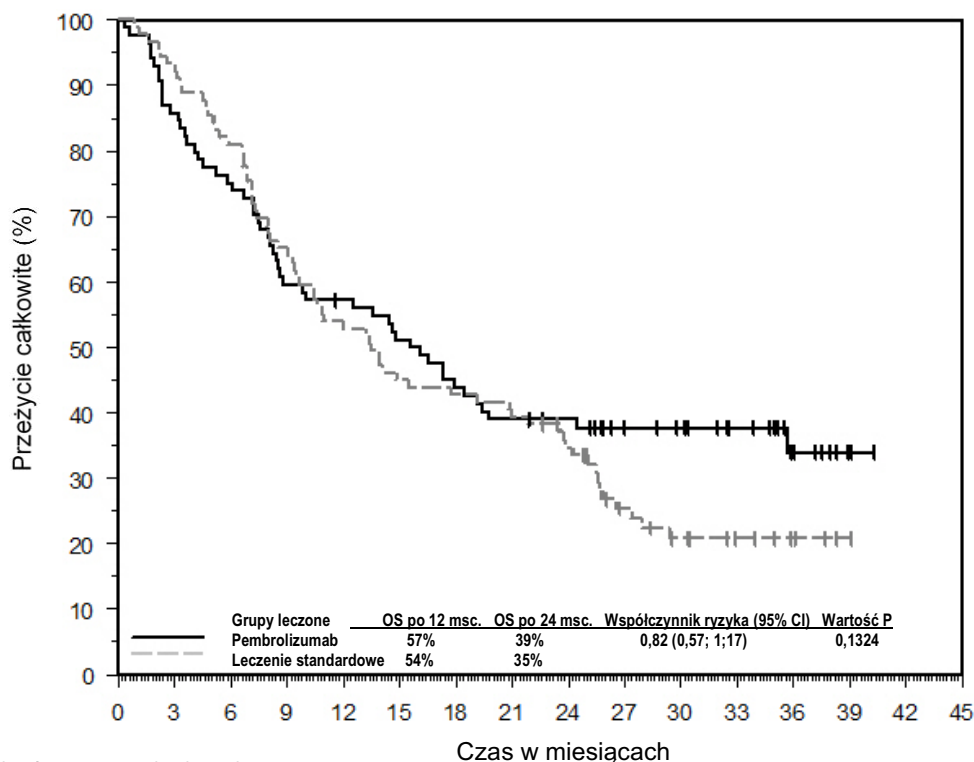
NU = nie uzyskano

Rycina 21: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	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
Leczenie standardowe:	196	182	158	125	99	86	78	68	51	34	24	16	9	2	0	0

Rycina 22: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-361 (w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z CPS ≥ 10 , populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, wybór karboplatyny)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem:	
Pembrolizumab:	84 72 63 50 47 42 36 32 30 24 21 15 8 2 0 0
Leczenie standardowe:	89 83 72 58 48 40 38 36 29 17 12 7 4 1 0 0

Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi

Badanie KEYNOTE-048: Badanie z grupą kontrolną oceniające monoterapie i leczenie skojarzone u wcześniej nieleczonych pacjentów z nawrotowym lub z przerzutami HNSCC

Skuteczność pembrolizumabu oceniano w badaniu KEYNOTE-048, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym HNSCC jamy ustnej, gardła lub krtani z przerzutami lub nawrotowym, u których nawrotowy lub z przerzutami rak nie był uprzednio leczony układowo i którego nie można wyleczyć, stosując leczenie miejscowe. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z rakiem nosogardzieli, z czynną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację poddano stratyfikacji według ekspresji PD-L1 guza (TPS $\geq 50\%$ lub $< 50\%$), obecności zakażenia HPV (wynik dodatni lub ujemny) i wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG (0 lub 1). Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie
- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU)
- cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m² pc., a następnie w dawce 250 mg/m² pc. raz w tygodniu, karboplatyna w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie lub cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tygodnie oraz 5-FU w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę podawanej przez 4 kolejne dni co 3 tygodnie (maksymalnie 6 cykli pochodnych platyny i 5-FU)

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po stwierdzeniu progresji choroby na podstawie kryteriów RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i zdaniem badacza pacjent odnosił korzyść z leczenia. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9. tygodniach, następnie co 6 tygodni w pierwszym roku i co 9 tygodni przez 24 miesiące.

Wśród 882 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-048, u 754 (85%) wykazano ekspresję PD-L1 z $CPS \geq 1$ w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 754 pacjentów należały: mediana wieku 61 lat (zakres: od 20 do 94 lat); 36% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 82% mężczyzn; 74% osób rasy białej i 19% osób rasy żółtej; 61% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1; 77% paliło tytoń w przeszłości lub pali go obecnie. Do cech charakterystycznych stanu pacjentów należały: 21% zakażonych wirusem HPV i u 95% występował nowotwór w stopniu zaawansowania IV (stopniu zaawansowania IVa – 21%, stopniu zaawansowania IVb – 6% i stopniu zaawansowania IVc – 69%).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były OS i PFS (według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia z zastosowaniem kryteriów RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS u wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem standardowym (HR 0,72; 95% CI 0,60-0,87) oraz u pacjentów z ekspresją PD-L1 z $CPS \geq 1$ w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w porównaniu z leczeniem standardowym. W Tabelach 28 i 29 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu uzyskane w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 z $CPS \geq 1$ w tkance nowotworowej podczas analizy końcowej z medianą czasu obserwacji 13 miesięcy w przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz medianą czasu obserwacji 11,5 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących pembrolizumab w monoterapii. Na Rycinach 23i 24 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS oparte na wynikach analizy końcowej.

Tabela 28: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1)

Punkt końcowy	Pembrolizumab + Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=242	Leczenie standardowe* n=235
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	177 (73%)	213 (91%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	13,6 (10,7; 15,5)	10,4 (9,1; 11,7)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,65 (0,53; 0,80)	
Wartość p [‡]	0,00002	
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	212 (88%)	221 (94%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,1 (4,7; 6,2)	5,0 (4,8; 6,0)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,84 (0,69; 1,02)	
Wartość p [‡]	0,03697	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR [§] % (95% CI)	36% (30,3; 42,8)	36% (29,6; 42,2)
Odpowiedź całkowita	7%	3%
Odpowiedź częściowa	30%	33%
Wartość p [¶]	0,4586	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	6,7 (1,6+; 39,0+)	4,3 (1,2+; 31,5+)
Odsetek osób, u których odpowiedź trwała \geq 6 miesięcy	54%	34%

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

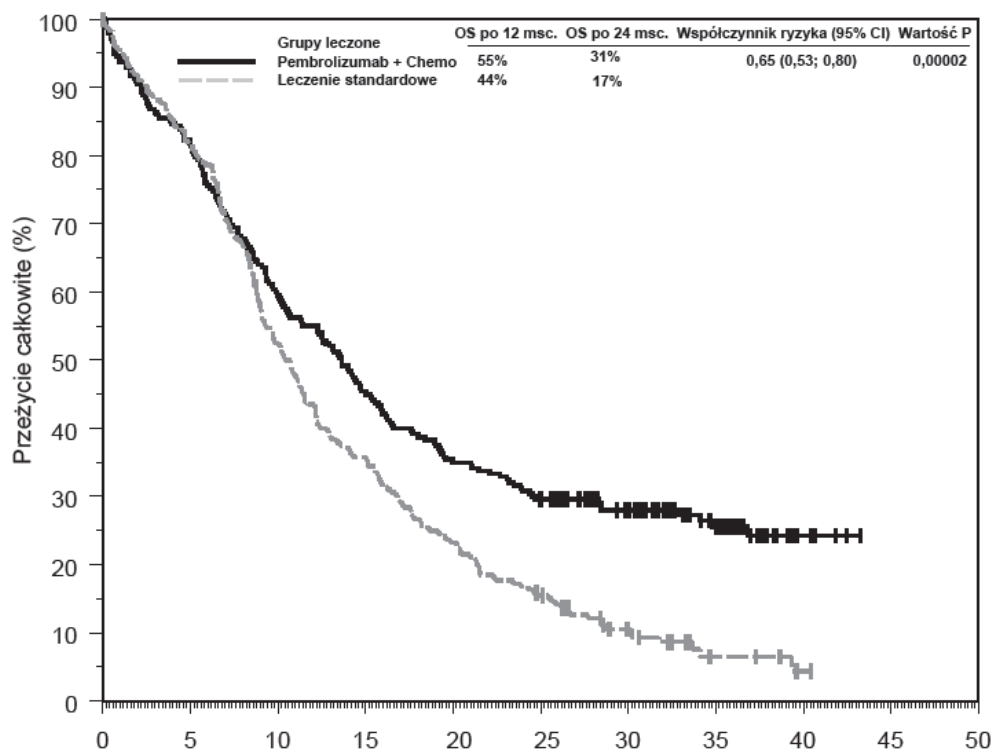
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

[§] Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

[¶] Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według wyniku w skali ECOG (0 lub 1), zakażenia wirusem HPV (wynik dodatni lub ujemny) oraz ekspresji PD-L1 (silnie dodatnia lub inna niż silnie dodatnia)

Rycina 23: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1) otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-048



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	Czas w miesiącach									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Pembrolizumab + Chemo: 242	197	144	109	84	70	52	29	5	0	0
Leczenie standardowe: 235	191	122	83	54	35	17	5	1	0	0

Tabela 29: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1)

Punkt końcowy	Pembrolizumab n=257	Leczenie standardowe* n=255
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	197 (77%)	229 (90%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,3 (10,8; 14,3)	10,3 (9,0; 11,5)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,74 (0,61; 0,90)	
Wartość p [‡]	0,00133	
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	228 (89%)	237 (93%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,2 (2,2; 3,4)	5,0 (4,8; 6,0)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	1,13 (0,94; 1,36)	
Wartość p [‡]	0,89580	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR [§] % (95% CI)	19,1% (14,5; 24,4)	35% (29,1; 41,1)
Odpowiedź całkowita	5%	3%
Odpowiedź częściowa	14%	32%
Wartość p [¶]	1,0000	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	23,4 (1,5+; 43,0+)	4,5 (1,2+; 38,7+)
Odsetek osób, u których odpowiedź trwała \geq 6 miesięcy	81%	36%

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

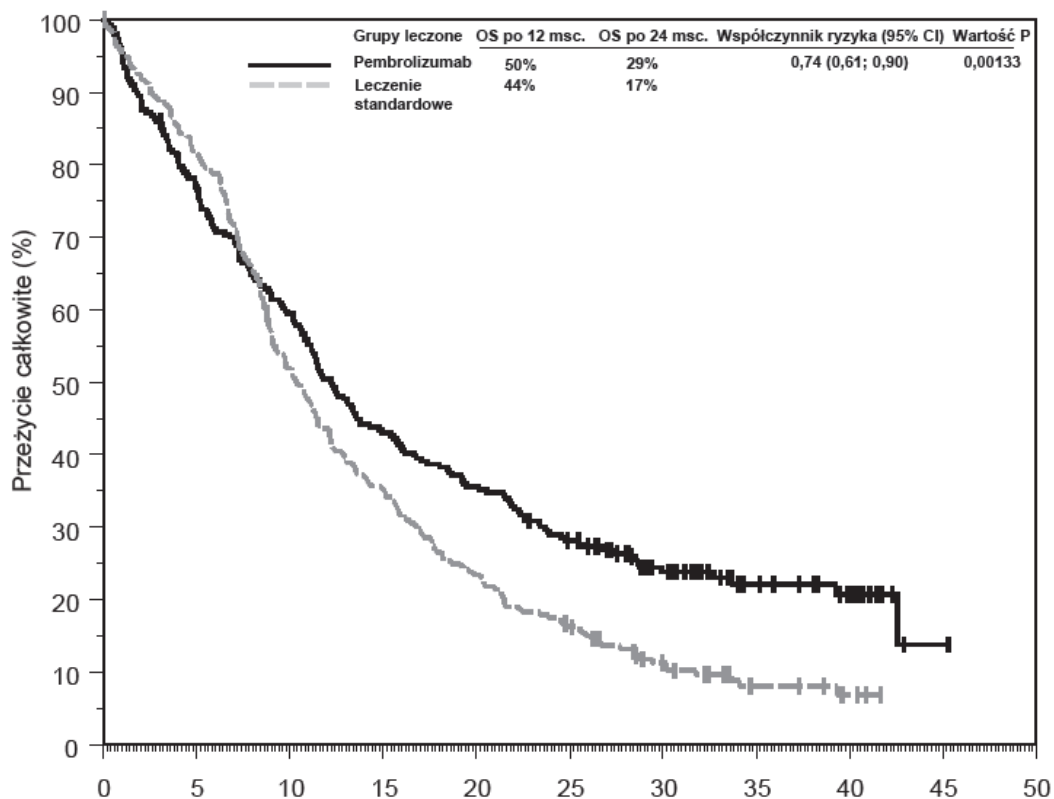
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

[§] Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

[¶] Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją na podstawie wyniku w skali ECOG (0 lub 1), zakażenia wirusem HPV (wynik dodatni lub ujemny) oraz ekspresji PD-L1 (silnie dodatnia lub inna niż silnie dodatnia)

Rycina 24: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1) otrzymującej pembrolizumab w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	Czas w miesiącach										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Pembrolizumab:	257	197	152	110	91	70	43	21	13	1	0
Leczenie standardowe:	255	207	131	89	59	40	21	9	5	0	0

W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 20 w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=126 (49%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=110 (43%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=133 (52%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=122 (48%)] (patrz Tabela 30).

Tabela 30: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE 048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS \geq 20)

Punkt końcowy	Pembrolizumab + chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=126	Leczenie standardowe* n=110	Pembrolizumab w monoterapii n=133	Leczenie standardowe* n=122
OS				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	84 (66,7%)	98 (89,1%)	94 (70,7%)	108 (88,5%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	14,7 (10,3; 19,3)	11,0 (9,2; 13,0)	14,8 (11,5; 20,6)	10,7 (8,8; 12,8)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,60 (0,45; 0,82)		0,58 (0,44; 0,78)	
Wartość p [‡]	0,00044		0,00010	
OS po 6 miesiącach (95% CI)	74,6 (66,0; 81,3)	80,0 (71,2; 86,3)	74,4 (66,1; 81,0)	79,5 (71,2; 85,7)
OS po 12 miesiącach (95% CI)	57,1 (48,0; 65,2)	46,1 (36,6; 55,1)	56,4 (47,5; 64,3)	44,9 (35,9; 53,4)
OS po 24 miesiącach (95% CI)	35,4 (27,2; 43,8)	19,4 (12,6; 27,3)	35,3 (27,3; 43,4)	19,1 (12,7; 26,6)
PFS				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	106 (84,1%)	104 (94,5%)	115 (86,5%)	114 (93,4%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	5,8 (4,7; 7,6)	5,3 (4,9; 6,3)	3,4 (3,2; 3,8)	5,3 (4,8; 6,3)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,76 (0,58; 1,01)		0,99 (0,76; 1,29)	
Wartość p [‡]	0,02951		0,46791	
PFS po 6 miesiącach (95% CI)	49,4 (40,3; 57,9)	47,2 (37,5; 56,2)	33,0 (25,2; 41,0)	46,6 (37,5; 55,2)
PFS po 12 miesiącach (95% CI)	23,9 (16,7; 31,7)	14,0 (8,2; 21,3)	23,5 (16,6; 31,1)	15,1 (9,3; 22,2)
PFS po 24 miesiącach (95% CI)	14,6 (8,9; 21,5)	5,0 (1,9; 10,5)	16,8 (10,9; 23,8)	6,1 (2,7; 11,6)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie				
ORR [§] % (95% CI)	42,9 (34,1; 52,0)	38,2 (29,1; 47,9)	23,3 (16,4; 31,4)	36,1 (27,6; 45,3)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie				
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	54	42	31	44
Mediana w miesiącach (zakres)	7,1 (2,1+; 39,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)	22,6 (2,7+; 43,0+)	4,2 (1,2+; 31,5+)

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Na podstawie wyników testu logarytmicznego rang (log-rank) ze stratyfikacją

[§] Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

W badaniu KEYNOTE-048 przeprowadzono analizę eksploracyjną w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS od \geq 1 do $<$ 20 w tkance nowotworowej [pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią: n=116 (45%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=125 (49%) oraz pembrolizumab w monoterapii: n=124 (48%) w porównaniu z leczeniem standardowym: n=133 (52%)] (patrz Tabela 31).

Tabela 31: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz pembrolizumabu w monoterapii w badaniu KEYNOTE-048 w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS od ≥ 1 do < 20)

Punkt końcowy	Pembrolizumab + Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + 5-FU n=116	Leczenie standardowe* n=125	Pembrolizumab w monoterapii n=124	Leczenie standardowe* n=133
OS				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	93 (80,2%)	115 (92,0%)	103 (83,1%)	121 (91,0%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,7 (9,4; 15,3)	9,9 (8,6; 11,5)	10,8 (9,0; 12,6)	10,1 (8,7; 12,1)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,86 (0,66; 1,12)	
OS po 6 miesiącach (95% CI)	76,7 (67,9; 83,4)	77,4 (69,0; 83,8)	67,6 (58,6; 75,1)	78,0 (70,0; 84,2)
OS po 12 miesiącach (95% CI)	52,6 (43,1; 61,2)	41,1 (32,4; 49,6)	44,0 (35,1; 52,5)	42,4 (33,9; 50,7)
OS po 24 miesiącach (95% CI)	25,9 (18,3; 34,1)	14,5 (9,0; 21,3)	22,0 (15,1; 29,6)	15,9 (10,3; 22,6)
PFS				
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	106 (91,4%)	117 (93,6%)	113 (91,1%)	123 (92,5%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	4,9 (4,2; 5,3)	4,9 (3,7; 6,0)	2,2 (2,1; 2,9)	4,9 (3,8; 6,0)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,93 (0,71; 1,21)		1,25 (0,96; 1,61)	
PFS po 6 miesiącach (95% CI)	40,1 (31,0; 49,0)	40,0 (31,2; 48,5)	24,2 (17,1; 32,0)	41,4 (32,8; 49,7)
PFS po 12 miesiącach (95% CI)	15,1 (9,1; 22,4)	11,3 (6,4; 17,7)	17,5 (11,4; 24,7)	12,1 (7,2; 18,5)
PFS po 24 miesiącach (95% CI)	8,5 (4,2; 14,7)	5,0 (1,9; 10,1)	8,3 (4,3; 14,1)	6,3 (2,9; 11,5)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie				
ORR [‡] % (95% CI)	29,3 (21,2; 38,5)	33,6 (25,4; 42,6)	14,5 (8,8; 22,0)	33,8 (25,9; 42,5)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie				
Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie	34	42	18	45
Mediana w miesiącach (zakres)	5,6 (1,6+; 25,6+)	4,6 (1,4+; 31,4+)	NU (1,5+; 38,9+)	5,0 (1,4+; 38,7+)

* Cetuksymab, pochodne platyny i 5-FU

[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

NU = nie uzyskano

Badanie KEYNOTE-040: badanie z grupą kontrolną prowadzone u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi stosujących wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pembrolizumabu oceniono w badaniu KEYNOTE-040, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby dotyczącym leczenia potwierdzonego w badaniu histopatologicznym płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, jamy ustnej, gardła lub krtani nawrotowego lub z przerzutami u pacjentów, u których wykazano

progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami albo po chemioterapii zawierającej pochodne platyny stosowanej w ramach terapii indukującej remisję, jednoczesnej lub adjuwantowej, z nowotworem niepoddającym się leczeniu miejscowemu z zamiarem wyleczenia. Pacjentów podzielono na podgrupy w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (TPS \geq 50%), obecności zakażenia HPV i wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG, a następnie randomizowano (1:1) do grupy leczonej pembrolizumabem podawanym w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=247) lub do grup stosujących jeden z trzech standardowych schematów leczenia (n=248): metotreksat podawany w dawce 40 mg/m² pc. raz w tygodniu (n=64), docetaksel podawany w dawce 75 mg/m² pc. raz co 3 tygodnie (n=99) lub cetuksymab podawany w dawce nasycającej 400 mg/m² pc., a następnie w dawce 250 mg/m² pc. raz w tygodniu (n=71). Leczenie można było kontynuować pomimo wykazania progresji, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i według oceny badacza pacjent odnosił korzyść kliniczną z terapii. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z rakiem nosogardzieli, z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia; pacjentów z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego; lub pacjentów, u których wcześniej zastosowano co najmniej 3 schematy terapii układowej z powodu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego i (lub) z przerzutami. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono po 9 tygodniach, następnie co 6 tygodni aż do tygodnia 52., i co 9 tygodni przez 24 miesiące.

Wśród 495 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-040, u 129 (26%) wykazano ekspresję PD-L1 z TPS \geq 50% w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™. Wyjściowa charakterystyka tych 129 pacjentów była następująca: średni wiek 62 lata (40% osób w wieku 65 lat lub starszych), 81% mężczyzn, 78% osób rasy białej, 11% osób rasy żółtej i 2% osób rasy czarnej, 23% i 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1 oraz 19% osób z dodatnim wynikiem testu na obecność HPV w tkance nowotworowej. U sześćdziesięciu siedmiu procent (67%) pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u większości nowotwór w stopniu zaawansowania IV (stopniu zaawansowania IV – 32%, stopniu zaawansowania IVa – 14%, stopniu zaawansowania IVb – 4% i stopniu zaawansowania IVc – 44%). U szesnastu procent (16%) osób nastąpiła progresja choroby po neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, a u 84% zastosowano wcześniej 1-2 schematy terapii układowej z powodu choroby z przerzutami.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie całkowite (OS) dla populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Wyniki wstępnej analizy dla OS wykazały wartość HR wynoszącą 0,82 (95% CI: 0,67; 1,01) z jednostronną wartością p wynoszącą 0,0316. Mediana przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu wynosiła 8,4 miesiąca w porównaniu do 7,1 miesiąca dla leczenia standardowego. W Tabeli 32 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności dla populacji z TPS \geq 50%. Na Rycinie 25 przedstawiono krzywą Kapłana–Meiera dla OS w grupie pacjentów z TPS \geq 50%.

Tabela 32: Skuteczność pembrolizumabu podawanego w dawce 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z TPS \geq 50% stosujących wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny w badaniu KEYNOTE-040

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=64	Leczenie standardowe* n=65
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	41 (64%)	56 (86%)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,53 (0,35; 0,81)	
Wartość p [‡]	0,001	
Mediana w miesiącach (95% CI)	11,6 (8,3; 19,5)	6,6 (4,8; 9,2)
PFS[§]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	52 (81%)	58 (89%)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,58 (0,39; 0,86)	
Wartość p [‡]	0,003	
Mediana w miesiącach (95% CI)	3,5 (2,1; 6,3)	2,1 (2,0; 2,4)
Wartość (%) po 6 miesiącach (95% CI)	40,1 (28,1; 51,9)	17,1 (8,8; 27,7)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie[§]		
ORR % (95% CI)	26,6 (16,3; 39,1)	9,2 (3,5; 19,0)
Wartość p [¶]	0,0009	
Odpowiedź całkowita	5%	2%
Odpowiedź częściowa	22%	8%
Choroba stabilna	23%	23%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^{§,#}		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie osiągnięto (2,7; 13,8+)	6,9 (4,2; 18,8)
Liczba (% ^b) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez \geq 6 miesięcy	9 (66%)	2 (50%)

* Metotreksat, docetaksel lub cetuksymab

[†] Współczynnik ryzyka (pembrolizumab w porównaniu z leczeniem standardowym) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Wartość p w teście jednostronnym ustalona na podstawie testu log-rank

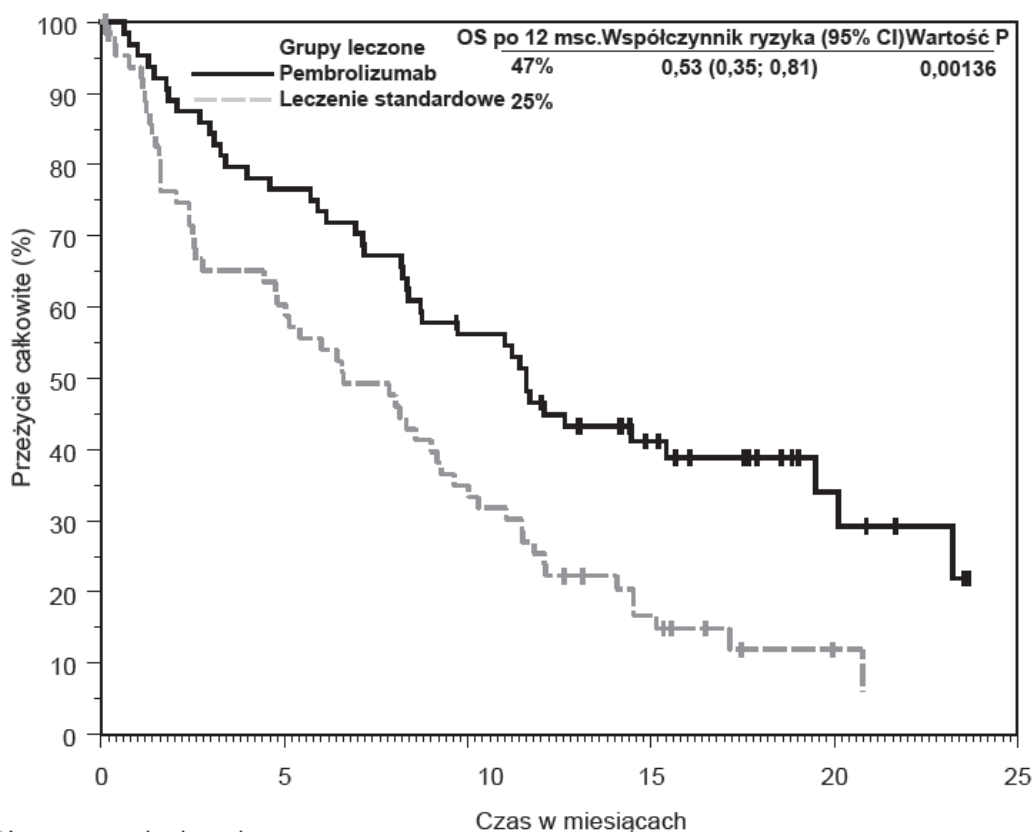
[§] Według wyniku niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

[¶] Na podstawie metody Miettinen–Nurminen

[#] Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

^b Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

Rycina 25: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-040 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (TPS \geq 50%)



	Czas w miesiącach					
Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	0	5	10	15	20	25
Pembrolizumab:	64	49	35	19	7	1
Leczenie standardowe:	65	38	22	9	2	0

Rak nerkowokomórkowy

Badanie KEYNOTE-426: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z aktywnym w wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabu z aktywnym oceniano w badaniu KEYNOTE-426, randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z zaawansowanym RCC z komponentą raka jasnokomórkowego, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ani kategorii grupy ryzyka według modelu prognostycznego opracowanego przez International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację rozwarstwiono na podstawie kategorii grupy ryzyka (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, reszta świata). Pacjentów przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z aktywnym podawanym doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów tolerujących aktywny w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez 2 kolejne cykle leczenia (czyli 6 tygodni) bez występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu w stopniu powyżej 2. oraz z dobrze kontrolowanym ciśnieniem krwi nieprzekraczającym \leq 150/90 mmHg dozwolone było zwiększenie dawki aktywnego do 7 mg dwa razy na dobę. Na podstawie takich samych kryteriów dozwolone było zwiększenie dawki aktywnego do 10 mg dwa razy na dobę. W celu opanowania objawów toksyczności można było przerwać podawanie aktywnego lub zmniejszyć dawkę tego leku do 3 mg dwa razy na dobę i następnie do 2 mg dwa razy na dobę.
- sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i aksytynibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzonej przez badacza, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu i aksytynibu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, po randomizacji w tygodniu 12., następnie co 6 tygodni do tygodnia 54., a następnie co 12 tygodni.

Ogółem zrandomizowano 861 pacjentów. Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 62 lat (zakres: od 26 do 90 lat); 38% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 73% mężczyzn; 79% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 80% pacjentów miało wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) 90-100 i 20% pacjentów miało wynik KPS 70-80; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC: 31% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 13% rokowanie niekorzystne.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: OS oraz PFS (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: ORR i czas trwania odpowiedzi na leczenie (oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS (HR 0,53; 95% CI 0,38; 0,74; wartość $p = 0,00005$) i w zakresie PFS (HR 0,69; 95% CI 0,56; 0,84; wartość $p = 0,00012$) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z sunitynibem w zaplanowanej analizie etapowej. W Tabeli 33 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności oraz na Rycinach 26 i 27 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na analizie końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 37,7 miesiąca.

Tabela 33: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426

Punkt końcowy	Pembrolizumab Aksytynib n=432	Sunitynib n=429
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	193 (45%)	225 (52%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	45,7 (43,6; NA)	40,1 (34,3; 44,2)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,73 (0,60; 0,88)	
Wartość p [†]	0,00062	
PFS[‡]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	286 (66%)	301 (70%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	15,7 (13,6; 20,2)	11,1 (8,9; 12,5)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,68 (0,58; 0,80)	
Wartość p [†]	< 0,00001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR [§] % (95% CI)	60 (56; 65)	40 (35; 44)
Odpowiedź całkowita	10%	3%
Odpowiedź częściowa	50%	36%
Wartość p [¶]	< 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	23,6 (1,4+; 43,4+)	15,3 (2,3; 42,8+)
Liczba (% [#]) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 30 miesięcy	87 (45%)	29 (32%)

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Nominalna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

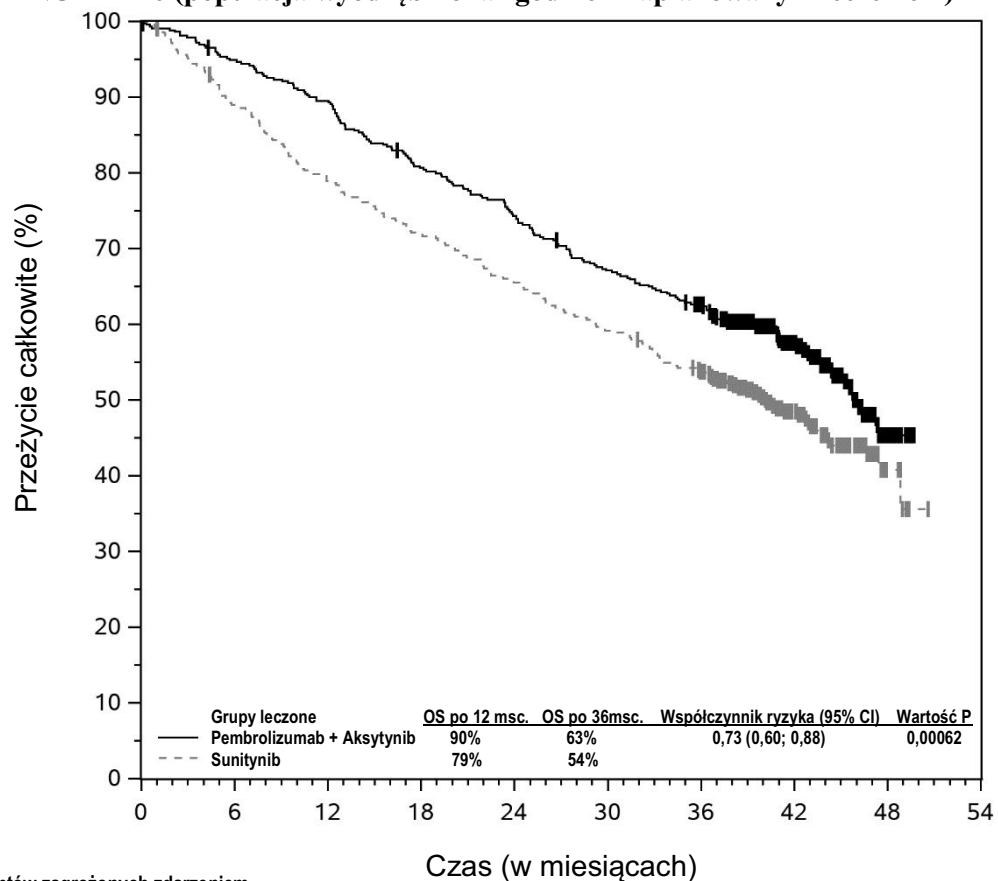
§ Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź

¶ Nominalna wartość p na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją na podstawie grupy ryzyka IMDC i regionu geograficznego. W zaplanowanej analizie etapowej wartości ORR (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 12,8 miesiąca), uzyskano statystycznie istotnie lepszą wartość ORR w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem z aksytynibem w porównaniu z sunitynibem (wartość p < 0,0001).

Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

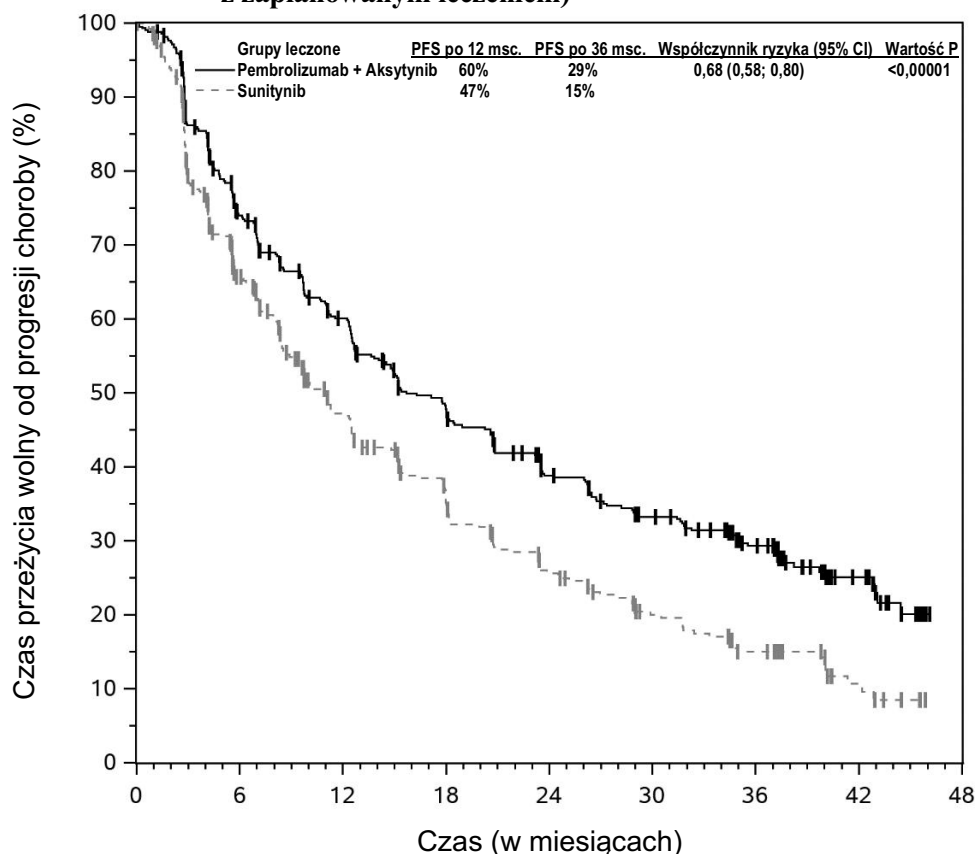
NA = niedostępne

Rycina 26: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	Czas (w miesiącach)									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab + Aksamofin	432	407	384	345	318	286	259	141	16	0
Sunitynib	429	379	336	306	279	252	224	110	12	0

Rycina 27: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem									
Pembrolizumab + Aksamotylin	432	298	233	180	136	110	80	28	0
Sunitynib	429	244	155	107	72	47	28	10	0

W badaniu KEYNOTE-426 przeprowadzono analizy w podgrupach pacjentów z ekspresją PD-L1 z $CPS \geq 1$ [leczenie skojarzone pembrolizumabem i aksytynibem: $n=243$ (56%) w porównaniu z sunitynibem: $n=254$ (59%)]; oraz $CPS < 1$ [leczenie skojarzone pembrolizumabem i aksytynibem: $n=167$ (39%) w porównaniu z sunitynibem: $n=158$ (37%)]. Korzystny wpływ na OS oraz PFS obserwowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Badanie KEYNOTE-426 nie miało mocy do oceny skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach.

W Tabeli 34 zestawiono parametry oceny skuteczności w poszczególnych kategoriach grupy ryzyka IMDC na podstawie analizy końcowej OS z medianą czasu obserwacji 37,7 miesiąca.

Tabela 34: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426 w zależności od kategorii grupy ryzyka według IMDC

Punkt końcowy*	Pembrolizumab + Aksytynib n=432	Sunitynib n=429	Pembrolizumab + Aksytynib w porównaniu z Sunitynibem
OS	Odsetek osób z 12-miesięcznym OS, % (95% CI)		HR OS (95% CI)
Rokowanie korzystne	95,6 (90,5; 98,0)	94,6 (89,0; 97,4)	1,17 (0,76; 1,80)
Rokowanie pośrednie	90,7 (86,2; 93,8)	77,6 (71,8; 82,3)	0,67 (0,52; 0,86)
Rokowanie niekorzystne	69,6 (55,8; 79,9)	45,1 (31,2; 58,0)	0,51 (0,32; 0,81)
PFS	Mediana (95% CI), miesiące		HR PFS (95% CI)
Rokowanie korzystne	20,7 (15,2; 28,9)	17,8 (12,5; 20,7)	0,76 (0,56; 1,03)
Rokowanie pośrednie	15,3 (12,5; 20,8)	9,7 (8,0; 12,4)	0,69 (0,55; 0,86)
Rokowanie niekorzystne	4,9 (2,8; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,53 (0,33; 0,84)
Potwierdzony ORR	% (95% CI)		Różnica ORR, % (95% CI)
Rokowanie korzystne	68,8 (60,4; 76,4)	50,4 (41,5; 59,2)	18,5 (6,7; 29,7)
Rokowanie pośrednie	60,5 (54,0; 66,8)	39,8 (33,7; 46,3)	20,7 (11,8; 29,2)
Rokowanie niekorzystne	39,3 (26,5; 53,2)	11,5 (4,4; 23,4)	27,7 (11,7; 42,8)

* n (%) dla korzystnych, pośrednich i niekorzystnych kategorii grup ryzyka dla pembrolizumabu i aksytynibu w porównaniu z sunitynibem wynosiło odpowiednio: 138 (32%) vs. 131 (31%); 238 (55%) vs. 246 (57%); 56 (13%) vs. 52 (12%)

Badanie KEYNOTE-581 (CLEAR): Badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego z lenwatynibem u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (ang. RCC)

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z lenwatynibem w leczeniu pierwszej linii oceniono w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR), wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 1069 pacjentów z zaawansowanym RCC z komponentą raka jasnokomórkowego, w tym z innymi cechami histopatologicznymi, takimi jak cechy mięsakowate i raka brodawkowatego. Do badania włączono pacjentów niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie regionu geograficznego (Ameryka Północna w porównaniu z Europą Zachodnią, w porównaniu z „resztą świata”) oraz grup prognostycznych Memorial Sloan Kettering Cancer Center (ang. MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (rokowanie korzystne w porównaniu z pośrednim, w porównaniu z niekorzystnym).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie maksymalnie przez 24 miesiące w skojarzeniu z lenwatynibem podawanym doustnie w dawce 20 mg raz na dobę.
- lenwatynib podawany doustnie w dawce 18 mg raz na dobę w skojarzeniu z ewerolimusem podawanym doustnie w dawce 5 mg raz na dobę.
- sunitynib podawany doustnie w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby, zgodnie z ustaleniami badacza i potwierdzonymi na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami

RECIST, wersja 1.1. Podawanie pembrolizumabu z lenwatynibem było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan pacjenta był stabilny klinicznie i według opinii badacza, pacjent odnosił korzyść kliniczną z leczenia. Leczenie pembrolizumabem kontynuowano maksymalnie przez 24 miesiące; jednak leczenie lenwatynibem można było kontynuować dłużej niż przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, a następnie co 8 tygodni.

W badanej populacji (355 pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem podawanym z lenwatynibem oraz 357 pacjentów w grupie leczonej sunitynibem), do wyjściowych podstawowych cech charakterystycznych należały: mediana wieku 62 lata (zakres: od 29 do 88 lat), 41% osób w wieku 65 lat lub starszych; 74% mężczyzn; 75% osób rasy białej, 21% osób rasy żółtej, 1% osób rasy czarnej oraz 2% osób innych ras; u 17% i 83% pacjentów miało wyjściowy wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) odpowiednio 70 do 80 i 90 do 100; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC był następujący: 33% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 10% rokowanie niekorzystne, a w zależności od grup prognostycznych MSKCC: 27% rokowanie korzystne, 64% rokowanie pośrednie i 9% rokowanie niekorzystne. U 99% pacjentów stwierdzono chorobę z przerzutami, a choroba miejscowo zaawansowana była obecna u 1%. Częste umiejscowienie przerzutów u pacjentów to: płuca (69%), węzły chłonne (46%) i kości (26%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały OS i ORR. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS (HR 0,39; 95% CI: 0,32; 0,49; wartość $p < 0,0001$), OS (HR 0,66; 95% CI: 0,49; 0,88; wartość $p 0,0049$) i ORR (71%; [95% CI: 66; 76] w porównaniu z 36%; [95% CI: 31; 41]; wartość $p < 0,0001$) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy leczonej pembrolizumabem w skojarzeniu z lenwatynibem w porównaniu z sunitynibem w zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu obserwacji przeżycia 26,5 miesiąca, i medianą czasu trwania leczenia pembrolizumabem stosowanym z lenwatynibem wynoszącą 17,0 miesięcy. Pierwszorzędowa analiza OS nie została skorygowana z uwzględnieniem kolejnych terapii.

Wyniki badania KEYNOTE-581 (CLEAR) dotyczące skuteczności w protokole zaplanowanej końcowej analizy z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 49,4 miesiąca podsumowano w Tabeli 35 oraz na Rycinach 28 i 29. Wyniki dotyczące PFS były spójne we wcześniej zaplanowanych podgrupach, w grupach prognostycznych MSKCC i statusów ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wyniki oceny skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC podsumowano w Tabeli 36.

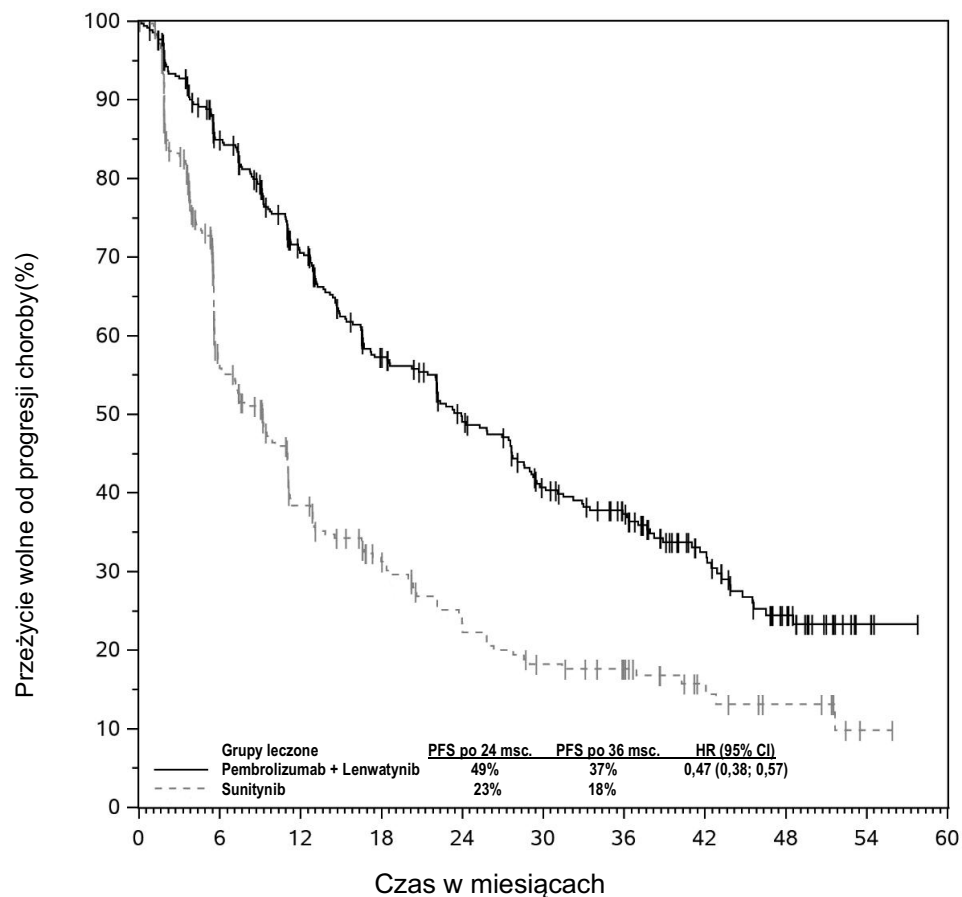
Tabela 35: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie i Lenwatynib n=355	Sunitynib n=357
PFS*		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	207 (58%)	214 (60%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	23,9 (20,8; 27,7)	9,2 (6,0; 11,0)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,47 (0,38; 0,57)	
Wartość p [‡]	< 0,0001	
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	149 (42%)	159 (45%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	53,7 (48,7; NU)	54,3 (40,9; NU)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,79 (0,63; 0,99)	
Wartość p [‡]	0,0424	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR [§] % (95% CI)	71% (66,6; 76,0)	37% (31,7; 41,7)
Odpowiedź całkowita	18%	5%
Odpowiedź częściowa	53%	32%
Wartość p [¶]	< 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie[#]		
Mediana w miesiącach (zakres)	26,7 (1,64+; 55,92+)	14,7 (1,64+; 54,08+)

- * Pierwszorzędowa analiza PFS obejmowała cenzurowanie danych dotyczących nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki PFS z cenzurowaniem i bez cenzurowania danych dotyczących nowego leczenia przeciwnowotworowego były spójne.
- [†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa
- [‡] Nominalna wartość p, dwustronna, na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)
- [§] Odpowiedź: Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa
- [¶] Nominalna dwustronna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu Cochrań-Mantela-Haenszela (ang. CMH, Cochran-Mantel-Haenszel). We wcześniej zaplanowanej analizie końcowej dotyczącej ORR (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 17,3 miesiąca) uzyskano statystycznie istotnie lepszą wartość ORR w przypadku porównania schematu leczenia pembrolizumabem z lenwatynibem z leczeniem sunitynibem (iloraz szans: 3,84 [95% CI: 2,81; 5,26], wartość p < 0,0001).
- [#] Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera
NU = nie uzyskano

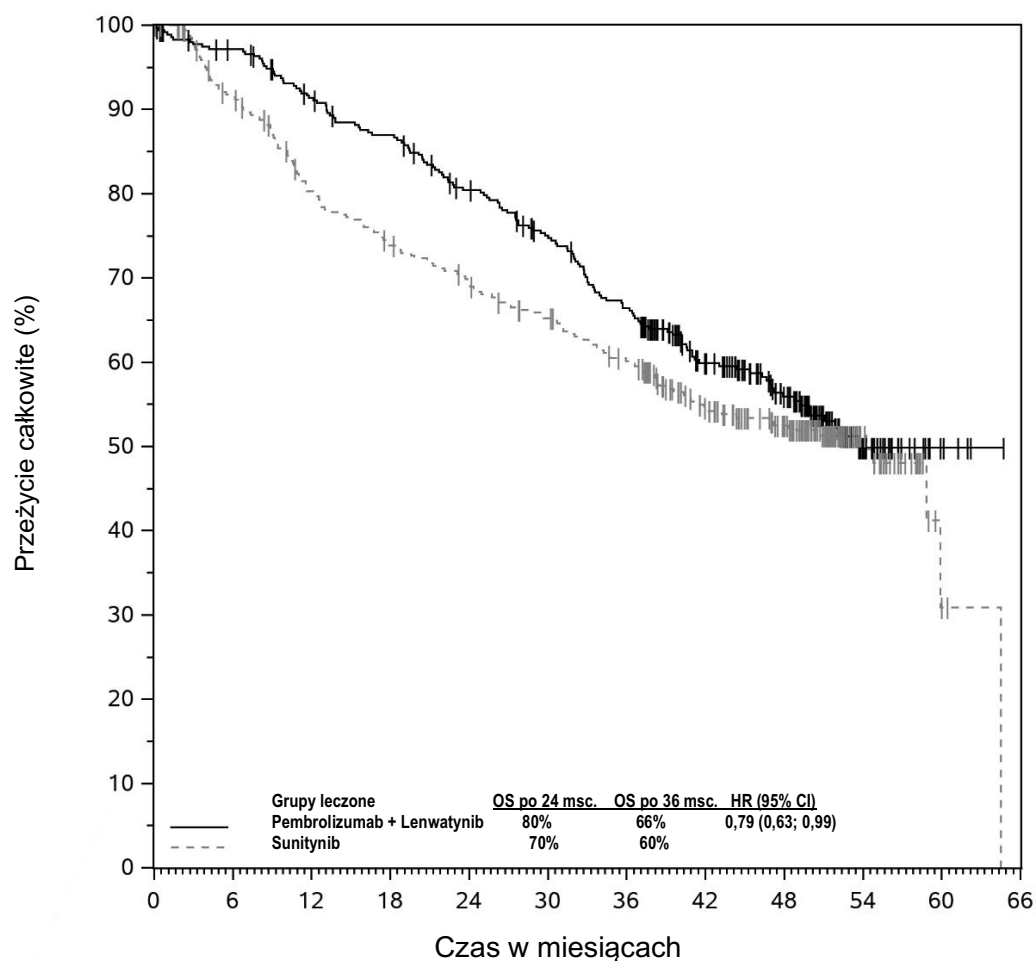
Końcowa analiza OS nie została skorygowana z uwzględnieniem kolejnych terapii, przy czym 195 na 357 (54,6%) pacjentów w grupie otrzymującej sunitynib i 56 na 355 (15,8%) pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem otrzymywało późniejsze leczenie anty PD-1 i PD-L1.

Rycina 28: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem											
Pembrolizumab + Lenwatinib	355	276	213	161	128	99	81	49	25	4	0
Sunitynib	357	145	85	59	41	30	23	12	7	1	0

Rycina 29: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Pembrolizumab + Lenwatinib	355	338	313	296	269	245	216	158	117	34	5	0
Sunitynib	357	308	264	242	226	208	188	145	108	33	3	0

Badanie KEYNOTE-581 (CLEAR) nie miało mocy do oceny skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach.

Przeprowadzono analizy w podgrupach w zależności od grup prognostycznych MSKCC.

W Tabeli 36 podsumowano parametry oceny skuteczności według grupy prognostycznej MSKCC na podstawie końcowej analizy OS z medianą czasu obserwacji wynoszącą 49,4 miesiąca.

Tabela 36: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-581 (CLEAR) w zależności od grupy prognostycznej MSKCC

	Pembrolizumab + Lenwatynib (n=355)		Sunitynib (n=357)		Pembrolizumab + Lenwatynib w porównaniu z Sunitynibem
	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) według BICR*					PFS HR (95% CI)
Rokowanie korzystne	96	56	97	65	0,46 (0,32; 0,67)
Rokowanie pośrednie	227	129	228	130	0,51 (0,40; 0,65)
Rokowanie niekorzystne	32	22	32	19	0,18 (0,08; 0,42)
Przeżycie całkowite (OS)*					OS HR (95% CI)
Rokowanie korzystne [†]	96	27	97	31	0,89 (0,53; 1,50)
Rokowanie pośrednie	227	104	228	108	0,81 (0,62; 1,06)
Rokowanie niekorzystne	32	18	32	20	0,59 (0,31; 1,12)

*Mediana czasu obserwacji: 49,4 miesiąca (data odciążenia danych – 31 lipiec 2022 r.)

Badanie KEYNOTE-B61: jednoramienne, prowadzone metodą otwartej próby badanie Fazy II
 Dodatkowe dane są dostępne z jednoramiennego, prowadzonego metodą otwartej próby badania Fazy II KEYNOTE-B61 dotyczącego stosowania pembrolizumabu (400 mg co 6 tygodni) w skojarzeniu z lenwatynibem (20 mg raz na dobę) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami RCC o typie histologicznym innym niż jasnokomórkowy (n=158), w tym 59% o typie brodawkowatym, 18% chromofobowym, 4% translokacyjnym, 1% rdzeniastym, 13% niesklasyfikowanym i 6% inny. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosił 50,6% (95% CI: 42,6; 58,7), a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 19,5 miesiąca (95% CI: 15,3; NU).

Badanie KEYNOTE-564: badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem pacjentów leczonych adjuwantowo po resekcji raka nerkowokomórkowego (ang. RCC)
 Skuteczność leczenia pembrolizumabem w leczeniu adjuwantowym RCC oceniono w badaniu KEYNOTE-564, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 994 pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu, zdefiniowanym jako pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko lub M1 bez objawów choroby (ang. NED, no evidence of disease). Kategoria pośredniego wysokiego ryzyka obejmowała: pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi; pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub przerzutów odległych (M0). Kategoria wysokiego ryzyka obejmowała: pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej N0 i M0; dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i M0. Kategoria M1 NED obejmowała pacjentów z chorobą z przerzutami po przeprowadzonej całkowitej resekcji zmian pierwotnych i przerzutowych. Pacjenci musieli zostać poddani częściowej, nefroprotekcijnej lub radykalnej, całkowitej nefrektomii (oraz całkowitej resekcji litych, izolowanej zmiany i (lub) zmian przerzutowych w tkankach miękkich u uczestników z M1 NED) z ujemnymi marginesami chirurgicznymi ≥ 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Pacjentów z RCC z komponentą raka jasnokomórkowego przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie (n=496) lub do grupy otrzymującej placebo (n=498) przez okres do 1 roku do momentu pojawienia się nawrotu choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu przerzutów (M0, M1 NED) oraz wśród grupy M0, następnie stratyfikowano na podstawie wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG (0;1) oraz regionu geograficznego (Stany

Zjednoczone, region inny niż Stany Zjednoczone). Rozpoczynając od randomizacji, pacjentom wykonywano badania obrazowe co 12 tygodni przez okres pierwszych dwóch lat, następnie co 16 tygodni od 3. do 5. roku badania, a później co 24 tygodnie co roku.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 994 pacjentów należały: mediana wieku 60 lat (zakres: od 25 do 84 lat), 33% osób w wieku 65 lat lub starszych; 71% mężczyzn; oraz 85% z wynikiem stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 15% z wynikiem stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. U 94% występował stopień N0; u 83% nie wykazano cech mięsakowatych; u 86% występował pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, lub pT3; u 8% występował pT4 lub z zajęciem węzłów chłonnych; i u 6% osób występował M1 NED. Wyjściowe cechy charakterystyczne i cechy demograficzne były zasadniczo porównywalne w grupie leczonej pembrolizumabem i w grupie otrzymującej placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był oceniany przez badacza czas przeżycia wolny od choroby (ang. DFS). Głównym drugorzędowym punktem końcowym oceny było OS. W zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 23,9 miesiąca badanie wykazało statystycznie istotną poprawę DFS (HR 0,68; 95% CI 0,53; 0,87; wartość $p = 0,0010$) u pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zaktualizowane wyniki skuteczności z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 29,7 miesiąca przedstawiono w Tabeli 37 i na Rycinie 30.

Tabela 37: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-564

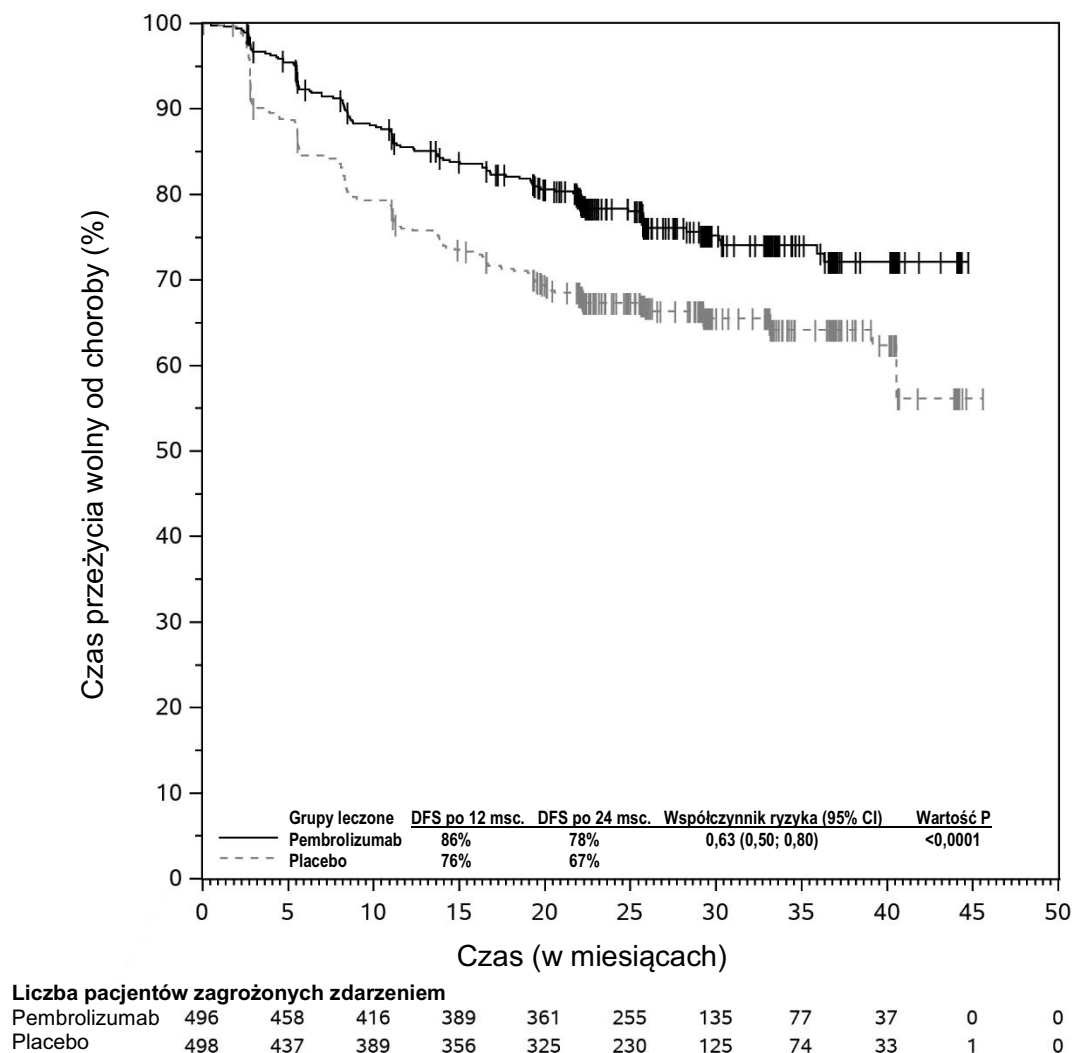
Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=496	Placebo n=498
DFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	114 (23%)	169 (34%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NU	NU
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
Wartość p^\dagger	< 0,0001	

* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

† Nominalna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

NU = nie uzyskano

Rycina 30: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-564 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



W czasie przeprowadzania zaktualizowanej analizy współczynnik ryzyka DFS (95% CI) wynosił 0,68 (0,52; 0,89) w podgrupie pacjentów z M0 o pośrednim wysokim ryzyku nawrotu, 0,60 (0,33; 1,10) w podgrupie pacjentów z M0 o wysokim ryzyku nawrotu, oraz 0,28 (0,12; 0,66) w podgrupie pacjentów z M1 NED. Wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe, przy czym stwierdzono 23 zgony wśród 496 pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 43 zgony wśród 498 pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Nowotwory z MSI-H lub dMMR

Rak jelita grubego

Badanie KEYNOTE-177: badanie z grupą kontrolną prowadzone z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem jelita grubego (ang. CRC) z przerzutami z MSI-H lub dMMR

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniano w badaniu KEYNOTE-177, wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, do którego włączono pacjentów z nieleczonym wcześniej CRC z przerzutami z MSI-H lub dMMR. Status MSI lub MMR (naprawa niedopasowań) w tkance nowotworowej określano lokalnie odpowiednio metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. PCR, polymerase chain reaction) lub testem immunohistochemicznym (IHC). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego.

Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub do grupy stosującej leki podawane dożylnie co 2 tygodnie w ramach następujących schematów chemioterapii wybranych przez badacza:

- mFOLFOX6 (oksaliplatyna, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub mFOLFOX6 w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem: oksaliplatyna w dawce 85 mg/m², leukoworyna w dawce 400 mg/m² (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m²) i FU w bolusie 400 mg/m² w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m² przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m² w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m² co tydzień.
- FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl (ang. FU, fluorouracil)) lub FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem: irynotekan w dawce 180 mg/m², leukoworyna w dawce 400 mg/m² (lub lewoleukoworyna w dawce 200 mg/m²) i FU w bolusie 400 mg/m² w dniu 1., a następnie FU w dawce 2400 mg/m² przez 46-48 godzin. Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg mc. w dniu 1. lub cetuksymab w dawce 400 mg/m² w pierwszej infuzji, a następnie w dawce 250 mg/m² co tydzień.

Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności. Pacjentów leczonych pembrolizumabem, u których nie nastąpiła progresja choroby, można było leczyć maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni. Pacjentom randomizowanym do grupy stosującej chemioterapię proponowano leczenie pembrolizumabem w chwili stwierdzenia progresji choroby.

Ogółem 307 pacjentów włączono do badania i randomizowano do grupy otrzymującej pembrolizumab (n=153) lub do grupy stosującej chemioterapię (n=154). Do wyjściowych cech charakterystycznych tych pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 24 do 93 lat), 47% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 50% mężczyzn; 75% osób rasy białej i 16% osób rasy żółtej; 52% i 48% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 lub 1. Status mutacji: 25% BRAF V600E, 24% KRAS/NRAS. W grupie 143 pacjentów stosujących chemioterapię 56% osób otrzymywało schemat mFOLFOX6 sam lub w skojarzeniu z bewacyzumabem albo cetuksymabem, a 44% osób otrzymywało schemat FOLFIRI sam lub w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). Drugorzędownymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS (HR 0,60; 95% CI; 0,45; 0,80; wartość p 0,0002) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię po zaplanowanej analizie końcowej dla PFS. Nie było statystycznie istotnej różnicy między grupą otrzymującą pembrolizumab, a grupą otrzymującą chemioterapię w analizie końcowej OS, w której 60% pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej chemioterapię zmieniło leczenie i otrzymywało leczenie anty-PD-1/PD-L1, w tym pembrolizumab. W Tabeli 38 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności oraz na Rycinach 31 i 32 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera zaktualizowanego PFS oraz OS na podstawie analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 38,1 miesiąca (zakres: od 0,2 do 58,7 miesiąca).

Tabela 38: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-177

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie n=153	Chemioterapia n=154
PFS*		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	86 (56%)	117 (76%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	16,5 (5,4; 38,1)	8,2 (6,1; 10,2)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,59 (0,45; 0,79)	
Wartość p [‡]	0,0001	
OS[§]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	62 (41%)	78 (51%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	NU (49,2; NU)	36,7 (27,6; NU)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,74 (0,53; 1,03)	
Wartość p [§]	0,0359	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR % (95% CI)	45% (37,1; 53,3)	33% (25,8; 41,1)
Odpowiedź całkowita	13%	4%
Odpowiedź częściowa	32%	29%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (2,3+; 53,5+)	10,6 (2,8; 48,3+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 24 miesiące [¶]	84%	34%

* Z dodatkowymi 12 miesiącami obserwacji po zaplanowanej analizie końcowej dla PFS

† Na podstawie modelu regresji Coxa

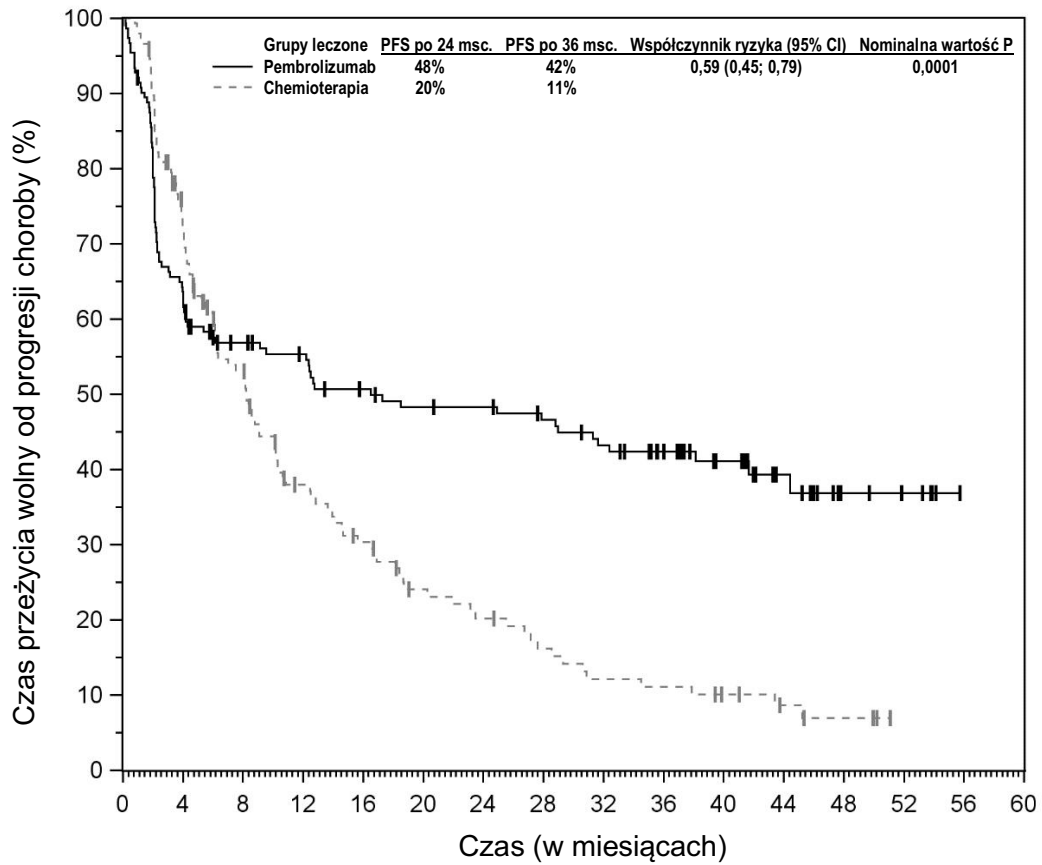
‡ Wartość p jest nominalna

§ Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

¶ Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

NU = Nie uzyskano

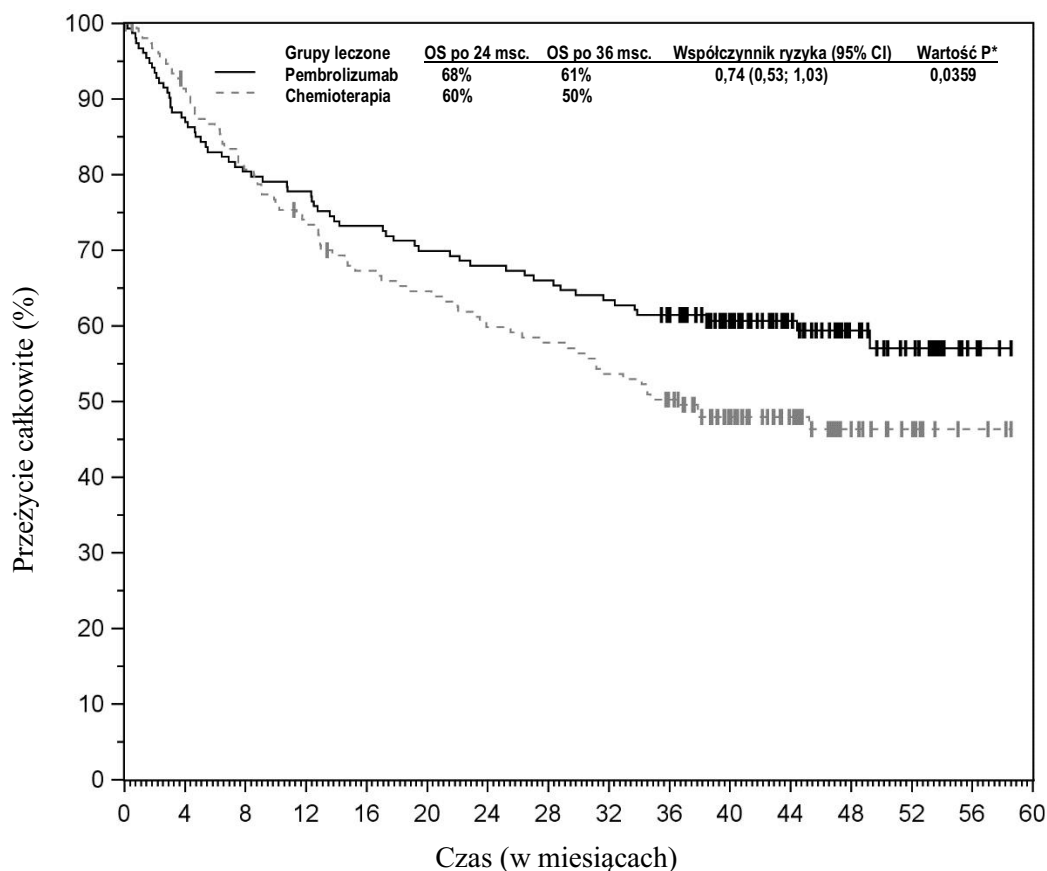
Rycina 31: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	59	55	50	42	28	16	7	5	0	0
Chemioterapia	154	101	69	45	35	25	21	16	12	11	8	5	3	0	0	0

Rycina 32: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-177 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

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

* Nieistotne statystycznie po korekcie uwzględniającej liczebność

Badanie KEYNOTE-164: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem jelita grubego (ang. CRC) z MSI-H lub dMMR, którzy otrzymali wcześniej leczenie

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono w badaniu KEYNOTE-164, wielośrodkowym, nierandomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, wielokohortowym badaniu Fazy II z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami CRC z MSI-H lub dMMR, u których stwierdzono progresję po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych fluoropirymidyny w skojarzeniu z irynotekaniem i (lub) oksaliplatiną.

Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby, leczono przez maksymalnie 24 miesiące (do 35 cykli). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 124 pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-164 należały: mediana wieku 56 lat (35% osób w wieku 65 lat lub starszych); 56% mężczyzn; 68% osób rasy białej, 27% osób rasy żółtej; 41% oraz 59% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 oraz 1. Dwanaście procent pacjentów miało mutacje BRAF, a 36% mutacje RAS; odpowiednio u 39% i 34% nie określono statusu mutacji BRAF i RAS. U dziewięćdziesięciu siedmiu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania

nowotworu M1, a u 3% stopień zaawansowania nowotworu M0 (miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny). Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, PFS i OS. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 37,3 miesiąca (zakres: od 0,1 do 65,2). Wyniki oceny skuteczności podsumowano w Tabeli 39.

Tabela 39: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-164

Punkt końcowy	n=124
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*	
ORR % (95% CI)	34% (25,6; 42,9)
Odpowiedź całkowita	10%
Odpowiedź częściowa	24%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*	
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (4,4; 58,5+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 36 miesięcy [#]	92%

* Na podstawie pacjentów z najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią

[#] Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych
NU = nie uzyskano

Obiektywne odpowiedzi obserwowano niezależnie od statusu mutacji BRAF lub RAS.

Nowotwory inne niż rak jelita grubego

Badanie KEYNOTE-158: badanie prowadzone metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR, którzy otrzymali wcześniej leczenie

Skuteczność leczenia pembrolizumabem oceniono u 355 pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami guzami litymi z MSI-H lub dMMR innymi niż CRC, włączonych do wielośrodowego, nierandomizowanego badania Fazy II prowadzonego metodą otwartej próby (KEYNOTE-158), w tym pacjentów z rakiem endometrium, żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych. Status MSI lub MMR w tkance nowotworowej określano prospektywnie za pomocą odpowiednio metody PCR lub testu IHC.

Pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. Pacjentom stabilnym klinicznie z cechami początkowej progresji choroby umożliwiono kontynuowanie leczenia do momentu potwierdzenia progresji choroby. Pacjentów, u których nie nastąpiła progresja choroby, leczono przez maksymalnie 24 miesiące (do 35 cykli). Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni w pierwszym roku, następnie co 12 tygodni.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 83 pacjentów z rakiem endometrium należały: mediana wieku 64 lata (zakres: od 42 do 86 lat), 46% osób w wieku 65 lat lub starszych; 84% osób rasy białej, 6% osób rasy żółtej i 4% osób rasy czarnej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (46%) i 1 (54%). U dziewięćdziesięciu ośmiu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u 2% stopień zaawansowania nowotworu M0. Czterdzieści siedem procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii leczenia.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 51 pacjentów z rakiem żołądka należały: mediana wieku 67 lat (zakres: od 41 do 89 lat), 57% osób w wieku 65 lat lub starszych; 65% mężczyzn; 63% osób rasy białej, 28% osób rasy żółtej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (45%) i 1 (55%). U wszystkich pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1. Czterdzieści pięć procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii leczenia.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 27 pacjentów z rakiem jelita cienkiego należały: mediana wieku 58 lat (zakres: od 21 do 77 lat); 33% osób w wieku 65 lat lub starszych; 63% mężczyzn; 81% osób rasy białej, 11% osób rasy żółtej; oraz wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (56%) i 1 (44%). U dziewięćdziesięciu sześciu procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1, a u 4% stopień zaawansowania nowotworu M0. Trzydzieści siedem procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii leczenia. U wszystkich pacjentów typem histologicznym nowotworu był gruczolakorak.

Do wyjściowych cech charakterystycznych wśród 22 pacjentów z rakiem dróg żółciowych należały: mediana wieku 61 lat (zakres: od 40 do 77 lat); 41% osób w wieku 65 lat lub starszych; 73% mężczyzn; 91% osób rasy białej, 9% osób rasy żółtej; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (45%) i 1 (55%); oraz u 82% stopień zaawansowania nowotworu M1, a 18% stopień zaawansowania nowotworu M0. Czterdzieści jeden procent pacjentów otrzymało wcześniej 2 lub więcej linii leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, PFS i OS. Mediana czasu trwania obserwacji w miesiącach wynosiła 21,9 (zakres: od 1,5 do 64,0) dla raka endometrium, 13,9 (zakres: od 1,1 do 66,9) dla raka żołądka, 29,1 (zakres: od 4,2 do 67,7) dla raka jelita cienkiego i 19,4 (zakres: od 1,1 do 60,8) dla raka dróg żółciowych. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 40.

Tabela 40: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-158

Punkt końcowy	Endometrium n=83	Żołądek n=51	Jelito cienkie n=27	Drogi żółciowe n=22
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie*				
ORR % (95% CI)	51% (39,4; 61,8)	37% (24,1; 51,9)	56% (35,3; 74,5)	41% (20,7; 63,6)
Odpowiedź całkowita	16%	14%	15%	14%
Odpowiedź częściowa	35%	24%	41%	27%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie*				
Mediana w miesiącach (zakres)	NU (2,9; 60,4+)	NU (6,2; 63,0+)	NU (3,7+; 57,3+)	30,6 (6,2; 46,0+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy [#]	85%	90%	93%	89%
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 36 miesięcy [#]	60%	81%	73%	42%

* Na podstawie pacjentów z najlepszą obiektywną odpowiedzią na leczenie jako potwierdzoną całkowitą lub częściową odpowiedzią

[#] Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych

NU = nie uzyskano

Rak przełyku

Badanie KEYNOTE-590: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem przełyku

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabu z chemioterapią oceniono w badaniu KEYNOTE-590, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z miejscowo zaawansowanym

rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub rakiem GEJ (typu I wg klasyfikacji Siewerta). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci z potwierdzonym HER-2 dodatnim gruczolakorakiem GEJ. Randomizację stratyfikowano na podstawie typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy w porównaniu do gruczolakoraka), regionu geograficznego (Azja w porównaniu do regionów poza Azją) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1).

Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- Pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m² iv. w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m² iv. na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU.
- Placebo w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m² iv. w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m² iv. na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU.

Leczenie pembrolizumabem lub chemioterapię prowadzono dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności, progresja choroby lub maksymalnie przez 24 miesiące. Pacjentom przydzielonym losowo do leczenia pembrolizumabem zezwolono na kontynuację leczenia w przypadku progresji choroby, którą określano na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1, jeśli stan kliniczny był stabilny, aż do potwierdzenia pierwszych wyników badania radiologicznego wskazujących na progresję choroby w kolejnych badaniach obrazowych wykonanych przynajmniej 4 tygodnie później. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 9 tygodni.

Wśród 749 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-590, u 383 (51%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS \geq 10 w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu zestawu do testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 383 pacjentów należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 28 do 89 lat); 41% badanych w wieku 65 lat lub starszych; 82% mężczyzn; 34% osób rasy białej i 56% osób rasy żółtej; 43% oraz 57% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym odpowiednio 0 oraz 1. U dziewięćdziesięciu trzech procent pacjentów rozpoznano stopień zaawansowania nowotworu M1. Typem histologicznym nowotworu u siedemdziesięciu pięciu procent pacjentów był rak płaskonabłonkowy przełyku, a u 25% pacjentów gruczolakorak.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 w przypadku nowotworów płaskonabłonkowych, CPS \geq 10 oraz u wszystkich pacjentów. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS dla wszystkich wcześniej zaplanowanych badanych populacji. U wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wartość HR dla OS wynosiła 0,73 (95% CI; 0,62-0,86), a wartość HR dla PFS wynosiła 0,65 (95% CI; 0,55-0,76) w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię. Drugorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, jak oceniono przez badacza. W Tabeli 41 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z wcześniej zaplanowanej analizy dla pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 10 w tkance nowotworowej przeprowadzonej podczas badania KEYNOTE-590 z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 13,5 miesiąca (zakres: 0,5 do 32,7 miesiąca). Na Rycinach 33 i 34 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

Tabela 41: Wyniki oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 10)

Punkt końcowy	Pembrolizumab Chemioterapia oparta na pochodnych cisplatyny 5-FU n=186	Leczenie standardowe* n=197
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	124 (66,7%)	165 (83,8%)
Mediana w miesiącach [†] (95% CI)	13,5 (11,1; 15,6)	9,4 (8,0; 10,7)
Współczynnik ryzyka [‡] (95% CI)	0,62 (0,49; 0,78)	
Wartość p [§]	< 0,0001	
PFS[¶]		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	140 (75,3%)	174 (88,3%)
Mediana w miesiącach [†] (95% CI)	7,5 (6,2; 8,2)	5,5 (4,3; 6,0)
Współczynnik ryzyka [‡] (95% CI)	0,51 (0,41; 0,65)	
Wartość p [§]	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie[¶]		
ORR [§] % (95% CI)	51,1 (43,7; 58,5)	26,9 (20,8; 33,7)
Odpowiedź całkowita	5,9%	2,5%
Odpowiedź częściowa	45,2%	24,4%
Wartość p [#]	< 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^{¶,b}		
Mediana w miesiącach (zakres)	10,4 (1,9; 28,9+)	5,6 (1,5+; 25,0+)
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała \geq 6 miesięcy [†]	80,2%	47,7%
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała \geq 12 miesięcy [†]	43,7%	23,2%
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała \geq 18 miesięcy [†]	33,4%	10,4%

* Pochodne cisplatyny i 5-FU

[†] Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

[‡] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[§] Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ustalona w oparciu o region geograficzny (Azja w porównaniu do regionów reszty świata), typu histologicznego nowotworu (gruczolakorak w porównaniu do raka płaskonabłonkowego) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1)

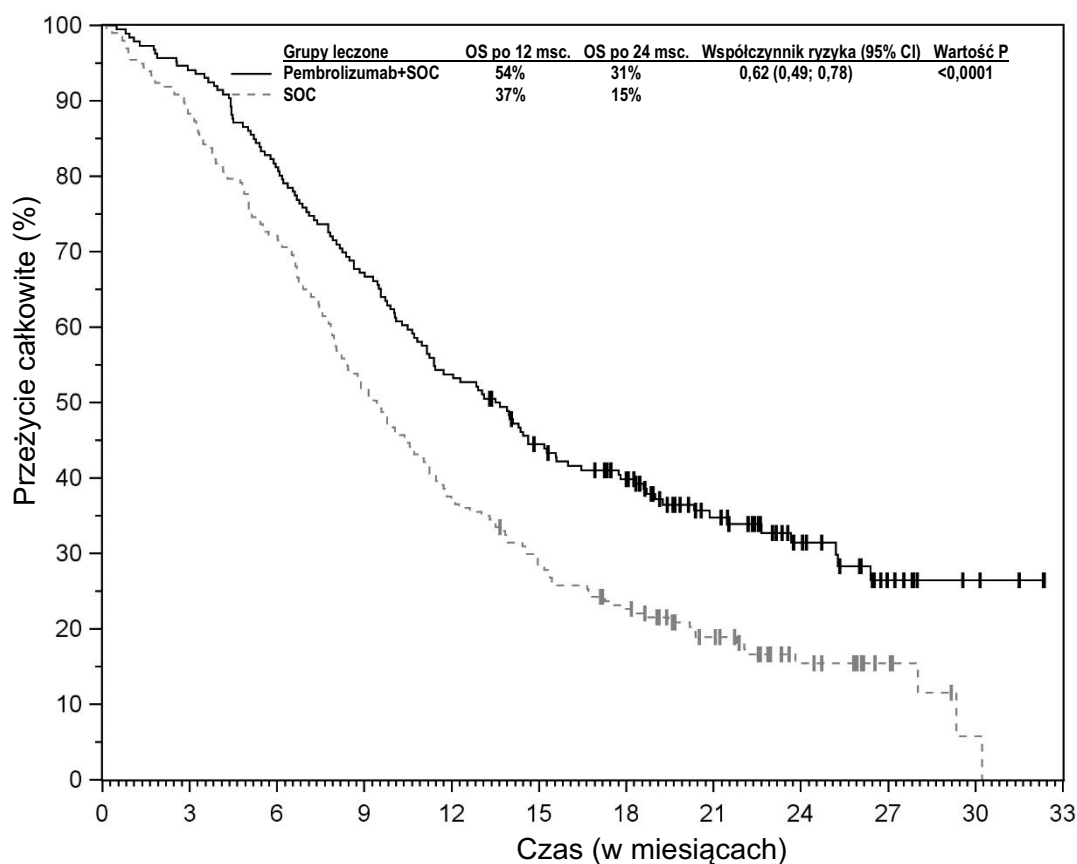
[¶] Oceniany przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

[#] Wartość p w teście jednostronnym. H0: różnica w % = 0 względem H1: różnica w % > 0

^b Najlepszy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa.

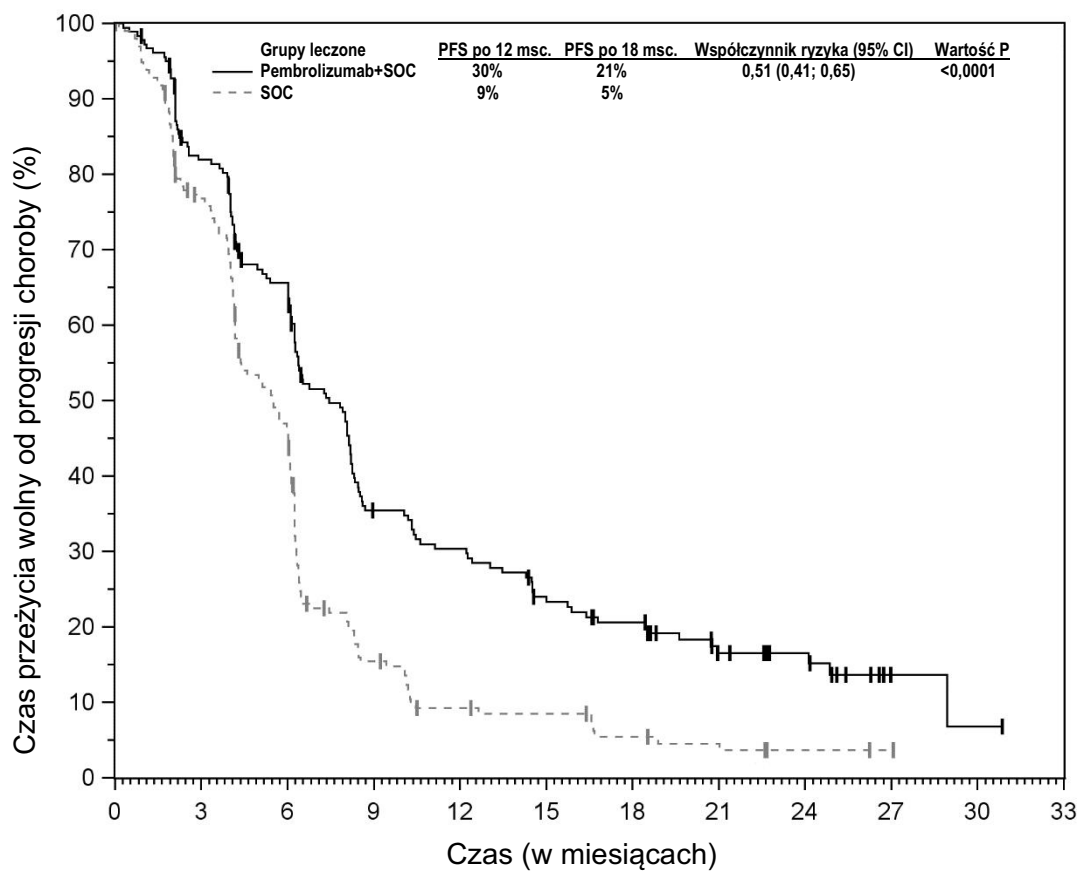
Do badania KEYNOTE-590 włączono ogółem 32 pacjentów w wieku \geq 75 lat, z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 10 (18 w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 14 w grupie kontrolnej). Ilość zebranych danych dotyczących skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest zbyt ograniczona w tej populacji pacjentów.

Rycina 33: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab+SOC	186	175	151	125	100	79	66	40	23	10	4	0	0
SOC	197	174	142	102	73	55	42	28	13	6	1	0	0

Rycina 34: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-590 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumab+SOC	186	143	109	56	48	36	29	17	12	2	1	0
SOC	197	145	85	26	14	12	7	5	2	1	0	0

Potrójnie ujemny rak piersi

Badanie KEYNOTE-522: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego u pacjentek z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po leczeniu chirurgicznym, oceniono w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu KEYNOTE-522 z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. U pacjentek stosowano radioterapię adjuwantową, jeżeli była wskazana, przed leczeniem adjuwantowym pembrolizumabem lub placebo albo jednocześnie z nim. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały występowanie miejscowo zaawansowanego, zapalnego lub we wczesnym stadium zaawansowania potrójnie ujemnego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu (rozmiar guza > 1 cm, ale średnica ≤ 2 cm z zajęciem węzłów chłonnych; lub rozmiar guza o średnicy > 2 cm niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych), niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w trakcie 2-letniego okresu stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu węzłów chłonnych (dodatni w stosunku do ujemnego), wielkości guza (T1/T2 w stosunku do T3/T4) oraz wyboru karboplatyny (dawka co 3 tygodnie w stosunku do dawki co tydzień). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab lub placebo podawanych we wlewie dożylnym:

- cztery cykle leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo w 1. dniu cykli 1-4 schematu leczenia w skojarzeniu z:
 - karboplatyną
 - w dawce AUC 5 mg/ml/min co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 1-4 schematu leczenia
 - lub** w dawce AUC 1,5 mg/ml/min co tydzień w 1., 8. i 15. dniu cykli 1-4 schematu leczenia **oraz**
 - paklitakselem w dawce 80 mg/m² pc. co tydzień w 1., 8. i 15. dniu cykli 1-4 schematu leczenia
- następnie cztery dodatkowe cykle leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia w skojarzeniu z:
 - dokсорubicyną w dawce 60 mg/m² pc. **lub** epirubicyną w dawce 90 mg/m² pc. co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia **oraz**
 - cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc. co 3 tygodnie w 1. dniu cykli 5-8 schematu leczenia
- po leczeniu chirurgicznym podawano 9 cykli leczenia adjuwantowego pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo.

Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono do ukończenia leczenia (17 cykli), progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, nawrotu choroby w adjuwantowej fazie, lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Ogółem do badania włączono 1174 pacjentki. Do wyjściowych cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku 49 lat (zakres: od 22 do 80 lat); 11% osób w wieku 65 lat lub starszych; 99,9% kobiet; 64% osób rasy białej; 20% osób rasy żółtej, 5% osób rasy czarnej oraz 2% rdzennych Amerykanów lub rdzennych mieszkańców Alaski; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (87%) i 1 (13%); 56% przed menopauzą i 44% po menopauzie; 7% osób miało pierwotnie nowotwór 1 (T1, ang. Tumour 1), 68% T2, 19% T3 i 7% T4; 49% bez zajęcia węzłów chłonnych (N0), 40% N1, 11% N2 i 0,2% N3; 1,4% pacjentek z zapalnym rakiem piersi; 75% pacjentek z ogólnym stopniem zaawansowania II i 25% ze stopniem zaawansowania III.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były wskaźnik całkowitej odpowiedzi patologicznej (ang. pCR) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (ang. EFS). pCR zdefiniowano jako brak raka inwazyjnego w piersi i węzłach chłonnych (ypT0/Tis ypN0) i był oceniony przez

lokalnego patomorfologa w warunkach zaślepienia w czasie radykalnego leczenia chirurgicznego. EFS zdefiniowano, jako czas od randomizacji do czasu wystąpienia po raz pierwszy któregośkolwiek z następujących zdarzeń: progresja choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne, lokalny lub odległy nawrót, drugi pierwotny nowotwór złośliwy lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie różnicy wskaźnika pCR w zaplanowanej pierwszorzędowej analizie (n=602); wskaźniki pCR wyniosły 64,8% (95% CI: 59,9%; 69,5%) w grupie otrzymującej pembrolizumab i 51,2% (95% CI: 44,1%; 58,3%) w grupie otrzymującej placebo, z różnicą między grupami leczonymi 13,6% (95% CI: 5,4%; 21,8%; wartość p 0,00055). W badaniu wykazano także statystycznie istotną poprawę EFS w zaplanowanej analizie. Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. W czasie przeprowadzania analizy EFS wyniki dotyczące OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe (45% wymaganej liczby zdarzeń do analizy końcowej). W zaplanowanej analizie etapowej mediana czasu trwania obserwacji dla wszystkich pacjentek wynosiła 37,8 miesiąca (zakres: 2,7-48 miesięcy). W Tabeli 42 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności z zaplanowanej analizy. Na Rycinach 35 i 36 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS.

Tabela 42: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-522

Punkt końcowy	Pembrolizumab z Chemioterapią/Pembrolizumabem	Placebo z Chemioterapią/Placebo
Pcr (ypT0/Tis ypN0)*	n=669	n=333
Liczba pacjentek z pCR	428	182
Wskaźnik pCR (%) (95% CI)	64,0 (60,2; 67,6)	54,7 (49,1; 60,1)
Szacowana wartość różnic (%) między grupami leczonymi (95% CI)†	9,2 (2,8; 15,6)	
Wartość p‡	0,00221	
EFS§	n=784	n=390
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	123 (15,7%)	93 (23,8%)
Wskaźnik EFS po 24 miesiącach (95% CI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)¶	0,63 (0,48; 0,82)	
Wartość p#	0,00031	
OS^p		
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	80 (10,2%)	55 (14,1%)
Wskaźnik OS po 24 miesiącach (95% CI)	92,3 (90,2; 94,0)	91,0 (87,7; 93,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)¶	0,72 (0,51; 1,02)	

* Na podstawie zaplanowanej końcowej analizy pCR (w porównaniu do poziomu istotności 0,0028)

† Na podstawie metody Miittinena i Nurminena ze stratyfikacją według statusu węzłów chłonnych, rozmiaru guza, oraz wyboru karboplatyny

‡ Wartość p w teście jednostronnym dla badania. H0: różnica w % = 0 w porównaniu do H1: różnica w % > 0

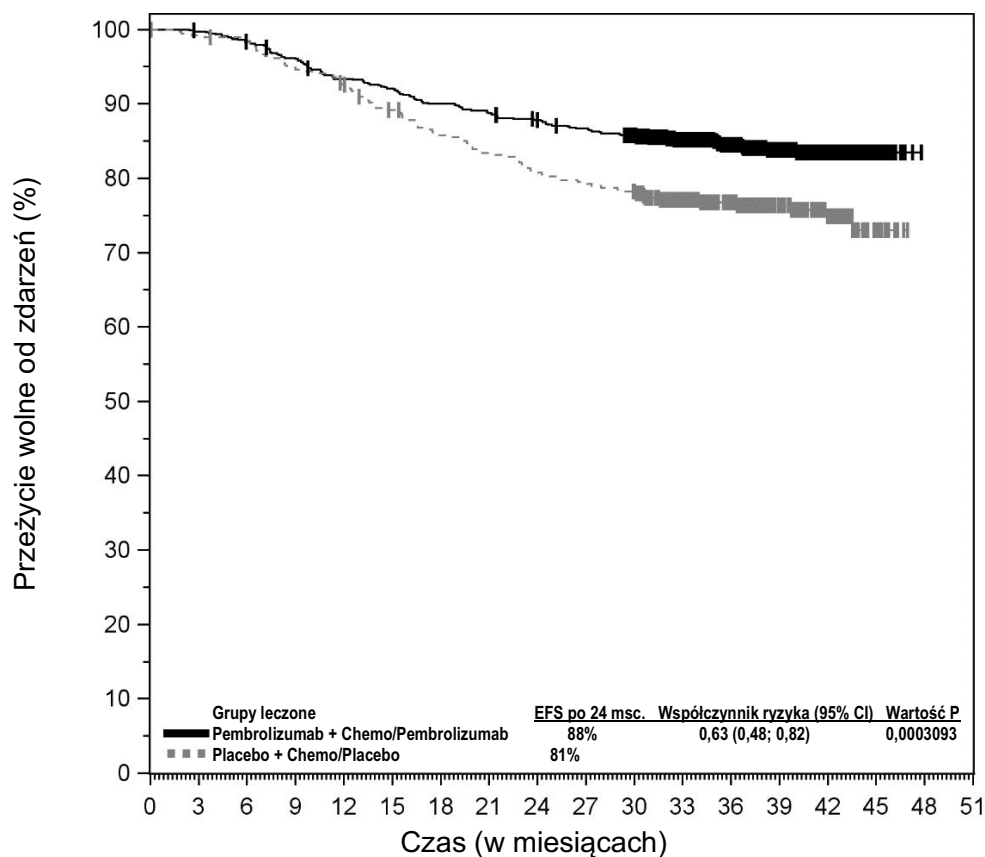
§ Na podstawie zaplanowanej analizy etapowej EFS (w porównaniu do poziomu istotności 0,0052)

¶ Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną ze stratyfikacją według statusu węzłów chłonnych, rozmiaru guza, oraz wyboru karboplatyny

Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według statusu węzłów chłonnych, rozmiaru guza, oraz wyboru karboplatyny

^p Wyniki OS w analizie etapowej nie spełniały wcześniej określonej wartości granicznej dotyczącej skuteczności wynoszącej 0,00085861 w odniesieniu do istotności statystycznej.

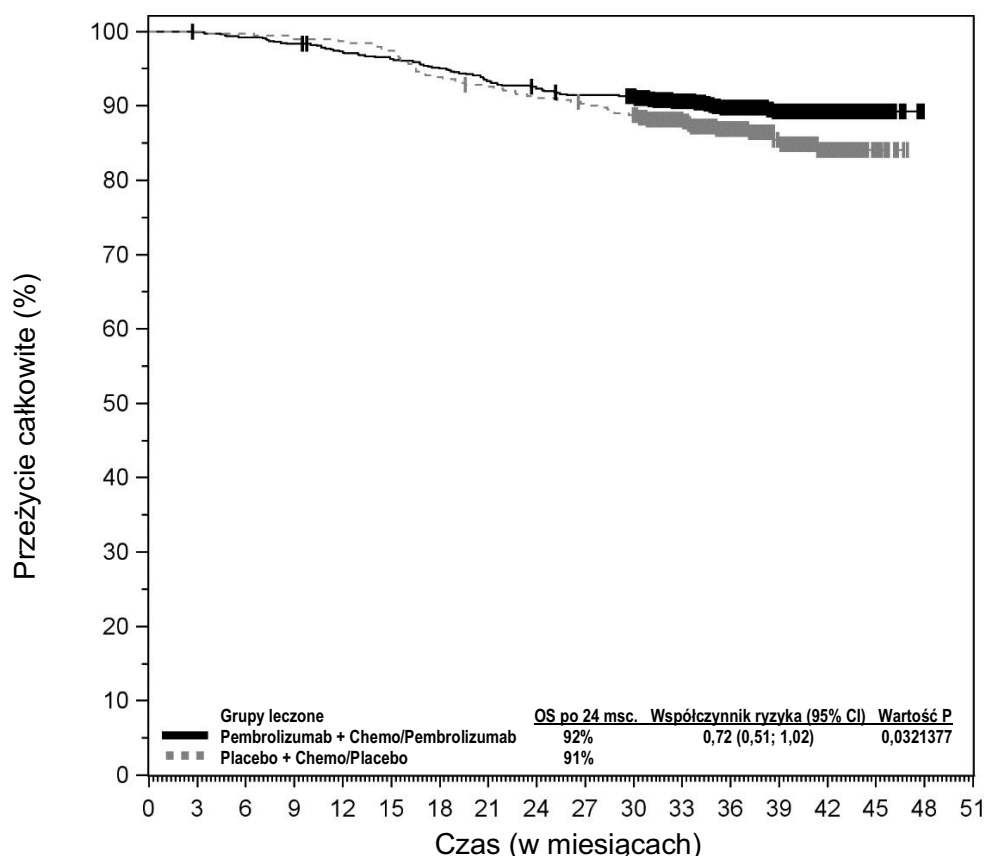
Rycina 35: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-522 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem

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

Rycina 36: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-522 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem

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

Badanie KEYNOTE-355: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer) wcześniej nieleczonych z powodu choroby z przerzutami

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem, nab-paklitakselem lub gemcytabiną i karboplatiną oceniono w badaniu KEYNOTE-355, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Główne kryteria włączenia do badania obejmowały występowanie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, wcześniej nieleczonego z zastosowaniem chemioterapii, o zaawansowanym stopniu rozwoju. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie rodzaju chemioterapii (paklitaksel lub nab-paklitaksel w stosunku do gemcytabiny i karboplatyny), ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ($CPS \geq 1$ w stosunku do $CPS < 1$) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem tej samej klasy chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia podawanego we wlewie dożylnym:

- Pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu co 3 tygodnie w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m² pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub paklitakselem w dawce 90 mg/m² pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² pc. i karboplatiną w dawce AUC 2 mg/ml/min w 1. i 8. dniu co 21 dni.

- Placebo w 1. dniu co 3 tygodnie w skojarzeniu z nab-paklitakselem w dawce 100 mg/m² pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub paklitakselem w dawce 90 mg/m² pc. w 1., 8., i 15. dniu co 28 dni lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² pc. i karboplatiną w dawce AUC 2 mg/ml/min w 1. i 8. dniu co 21 dni.

Leczenie pembrolizumabem lub placebo prowadzono w obu przypadkach w skojarzeniu z chemioterapią, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie oceny badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Chemioterapia mogła być kontynuowana zgodnie ze standardową opieką. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjentki był stabilny i badacz ustalił, że pacjentka odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono w 8., 16. i 24. tygodniu, następnie co 9 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 847 pacjentek losowo przydzielonych do badania KEYNOTE-355, u 636 (75%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS \geq 1 w tkance nowotworowej, a u 323 (38%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS \geq 10 w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 323 pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 10 w tkance nowotworowej należały: mediana wieku 53 lata (zakres: od 22 do 83); 20% osób w wieku 65 lat lub starszych; 100% kobiet; 69% osób rasy białej, 20% osób rasy żółtej i 5% osób rasy czarnej; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił 0 (61%) i 1 (39%); 67% pacjentek było po menopauzie; 3% pacjentek miało w wywiadzie występowanie przerzutów do mózgu; oraz 20% pacjentek miało okres wolny od objawów choroby < 12 miesięcy.

Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oraz przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS w zaplanowanej analizie etapowej (wartość HR 0,65; 95% CI; 0,49; 0,86; wartość p 0,0012) oraz wartości OS na podstawie analizy końcowej u pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 10 w tkance nowotworowej, losowo przydzielonych do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W Tabeli 43 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 37 i 38 krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS na podstawie analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 20,2 miesiąca (zakres: od 0,3 do 53,1 miesiąca) dla pacjentek z ekspresją PD-L1 z CPS \geq 10 w tkance nowotworowej.

Tabela 43: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z CPS ≥ 10

Punkt końcowy	Pembrolizumab z chemioterapią* n=220	Placebo z chemioterapią* n=103
PFS[†]		
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	144 (65%)	81 (79%)
Współczynnik ryzyka [‡] (95% CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
Wartość p [§]	0,0018	
Mediana w miesiącach (95% CI)	9,7 (7,6; 11,3)	5,6 (5,3; 7,5)
OS		
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	155 (70%)	84 (82%)
Współczynnik ryzyka [‡] (95% CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
Wartość p [¶]	0,0093	
Mediana w miesiącach (95% CI)	23,0 (19,0; 26,3)	16,1 (12,6; 18,8)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie[†]		
ORR % (95% CI)	53% (46; 59)	41% (31; 51)
Odpowiedź całkowita	17%	14%
Odpowiedź częściowa	35%	27%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie[†]		
Mediana w miesiącach (zakres)	12,8 (1,6+; 45,9+)	7,3 (1,5; 46,6+)
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy [#]	82%	60%
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy [#]	56%	38%

* Chemioterapia: paklitaksel, nab-paklitaksel, lub gemcytabina i karboplatyna

[†] Oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1

[‡] Na podstawie modelu regresji Coxa z metodą Efrona dotyczącą zdarzeń powiązanych z leczeniem, jako współzmienną ze stratyfikacją według rodzaju chemioterapii w trakcie badania (taksan w porównaniu do gemcytabiny i karboplatyny) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii tej samej klasy w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie).

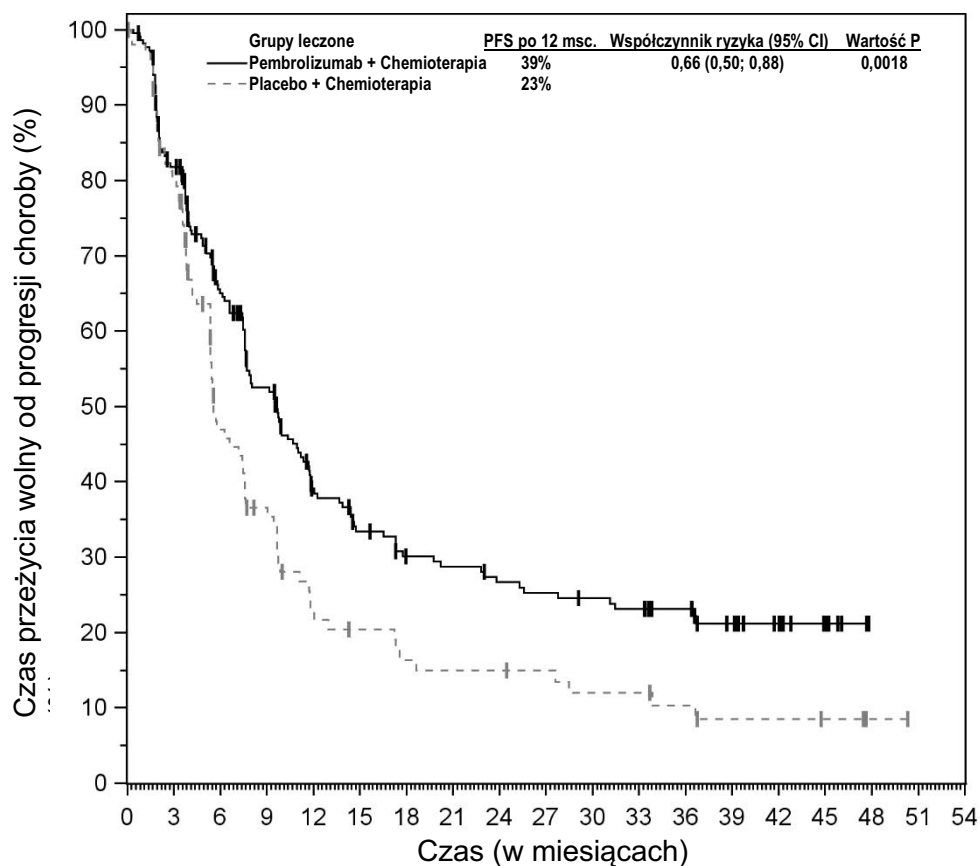
[§] Nominalna wartość p na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według rodzaju chemioterapii w trakcie badania (taksan w porównaniu do gemcytabiny i karboplatyny) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii tej samej klasy w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie). W zaplanowanej analizie etapowej wartości PFS (mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 19,2 miesiąca) uzyskano statystycznie istotnie lepsze wartości PFS przy porównaniu schematu pembrolizumab/chemioterapia i placebo/chemioterapia (wartość p 0,0012).

[¶] Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją według rodzaju chemioterapii w trakcie badania (taksan w porównaniu do gemcytabiny i karboplatyny) oraz wcześniejszego leczenia z zastosowaniem chemioterapii tej samej klasy w leczeniu neoadjuwantowym (tak lub nie). Wyniki OS spełniały wcześniej określoną wartość graniczną dotyczącą skuteczności wynoszącą 0,0113 w odniesieniu do istotności statystycznej.

[#] Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych

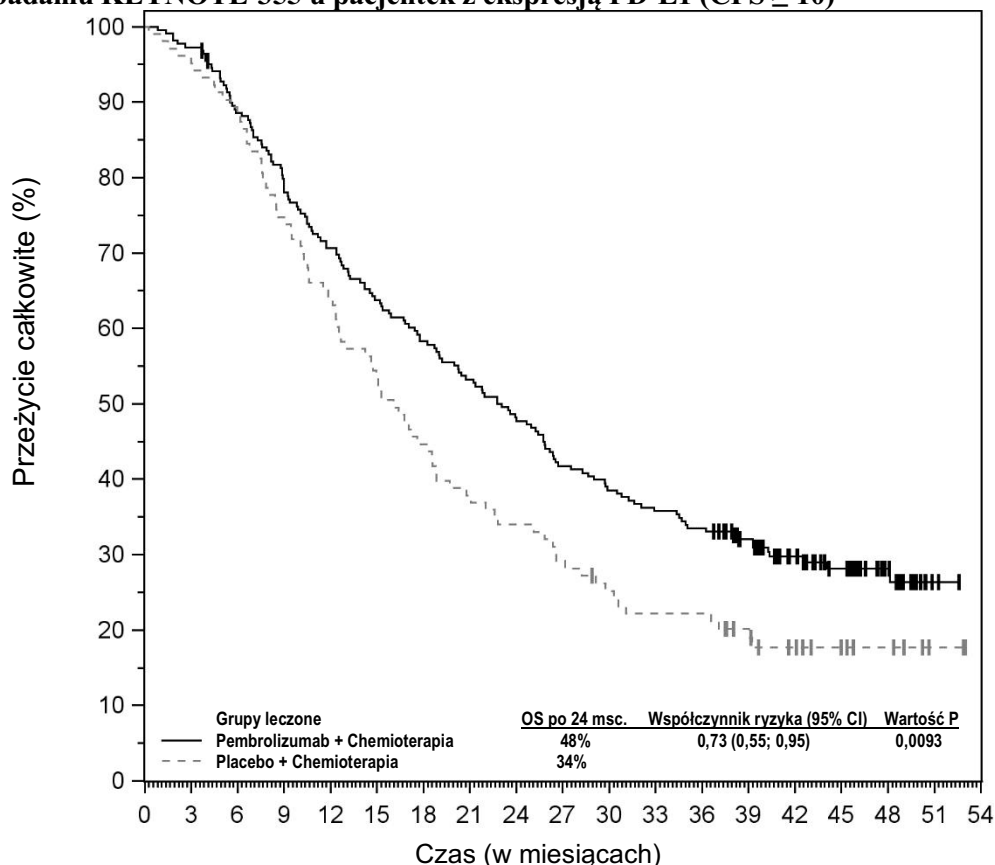
+ Oznacza brak choroby postępującej do czasu ostatniej oceny zmian chorobowych

Rycina 37: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)



Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Pembrolizumab + Chemioterapia	220	173	122	95	63	52	44	42	38	36	34	32	27	19	13	6	0	0	0
Placebo + Chemioterapia	103	80	41	30	18	15	12	11	11	10	8	8	6	4	4	3	1	0	0

Rycina 38: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-355 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10)



Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem

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

Rak endometrium

Badanie KEYNOTE-775: Badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium leczonych wcześniej z zastosowaniem chemioterapii układowej

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z lenwatinibem oceniono w badaniu KEYNOTE-775, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, w którym wzięły udział pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, które były wcześniej leczone co najmniej jednym schematem chemioterapii opartej na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu, w tym w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym. Uczestniczki mogły wcześniej otrzymać ogółem do 2-óch schematów leczenia, które zawierały pochodne platyny, o ile jeden z nich stosowany był w ramach leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentki z mięśniakiem endometrium, mięśniakorakiem, stwierdzoną wcześniej przetoką stopnia ≥ 3 , niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ($> 150/90$ mmHg), istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego lub zdarzeniem sercowo-naczyniowym w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano na podstawie statusu MMR (dMMR lub pMMR [ang. pMMR, mismatch repair proficient]) określonego przy użyciu zatwierdzonego testu IHC. Następnie pacjentki z pMMR były stratyfikowane na podstawie wyniku oceny stanu sprawności w skali ECOG, regionu geograficznego oraz napromieniania narządów miednicy w wywiadzie. Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab podawany dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z lenwatynibem podawanym doustnie w dawce 20 mg raz na dobę.
- zgodnie z wyborem badacza: doksorubicyna podawana w dawce 60 mg/m² pc. co 3 tygodnie lub paklitaksel podawany w dawce 80 mg/m² pc. co tydzień przez 3 tygodnie z 1-tygodniową przerwą w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i lenwatynibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 zweryfikowanej na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR), dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące stosowania pembrolizumabu. Podawanie leczenia stosowanego w ramach badania było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli badacz prowadzący leczenie ustalił, że pacjentka odnosiła korzyść kliniczną z leczenia oraz leczenie było tolerowane. Ogółem 121/411 (29%) pacjentek leczonych pembrolizumabem i lenwatynibem otrzymywało kontynuację leczenia w ramach badania po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST. Mediana czasu trwania leczenia po progresji wynosiła 2,8 miesiąca. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 8 tygodni.

Ogółem 827 pacjentki włączono do badania i przydzielono losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem (n=411) lub do grupy stosującej wybrane przez badacza leczenie doksorubicyną (n=306) lub paklitakselem (n=110). Do wyjściowych cech charakterystycznych tych pacjentek należały: mediana wieku 65 lat (zakres: od 30 do 86 lat), 50% osób w wieku 65 lat lub starszych; 61% osób rasy białej, 21% osób rasy żółtej i 4% osób rasy czarnej; wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszący 0 (59%) lub 1 (41%), oraz 84% osób ze statusem pMMR w tkance nowotworowej i 16% osób ze statusem dMMR w tkance nowotworowej. Typy histologiczne to: rak endometrioidalny (60%), surowiczy (26%), rak jasnokomórkowy (6%), typ mieszany (5%) oraz inne (3%). Wszystkie 827 pacjentki otrzymywały wcześniej leczenie układowe z powodu raka endometrium: u 69% zastosowano wcześniej jeden, u 28% zastosowano dwa, a u 3% zastosowano co najmniej trzy schematy leczenia układowego. U 37% pacjentek stosowano wcześniej tylko leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i PFS (oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1). Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały ORR oceniony na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W zaplanowanej analizie etapowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 26,9 miesiąca), badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS i PFS. Zaplanowana analiza końcowa OS z około 16 miesiącami dodatkowego czasu trwania obserwacji z analizy etapowej (ogólna mediana czasu trwania obserwacji wynosząca 14,7 miesiąca [zakres: od 0,3 do 43,0 miesięcy]) została przeprowadzona bez uwzględnienia porównań wielokrotnych. Wyniki oceny skuteczności w podgrupach MMR były zgodne z ogólnymi wynikami badania. PFS, ORR oraz wyniki dotyczące czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w analizie etapowej i wyniki OS w analizie końcowej podsumowano w Tabeli 44. Krzywe Kaplana-Meiera dla analizy końcowej OS i analizy etapowej PFS przedstawiono odpowiednio na Rycinach 39 i 40.

Tabela 44: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-775

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie Lenwatynib n=411	Chemioterapia* n=416
OS		
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	276 (67%)	329 (79%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	18,7 (15,6; 21,3)	11,9 (10,7; 13,3)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,65 (0,55; 0,77)	
Wartość p ^b	< 0,0001	
PFS^b		
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	281 (68%)	286 (69%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	7,2 (5,7; 7,6)	3,8 (3,6; 4,2)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,56 (0,47; 0,66)	
Wartość p [‡]	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie^b		
ORR [§] % (95% CI)	32% (27; 37)	15% (11; 18)
Odpowiedź całkowita	7%	3%
Odpowiedź częściowa	25%	12%
Wartość p [¶]	< 0,0001	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^b		
Mediana w miesiącach [#] (zakres)	14,4 (1,6+; 23,7+)	5,7 (0,0+; 24,2+)

* Doksorubicyna lub paklitaksel

[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa

^b Nominalna wartość p w teście jednostronnym dla analizy końcowej na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank). W zaplanowanej analizie etapowej OS z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 26,9 miesiąca) uzyskano statystycznie istotnie lepsze wartości OS przy porównaniu z jednoczesnym stosowaniem pembrolizumabu i lenwatynibu z chemioterapią (HR: 0,62 [95% CI: 0,51; 0,75], wartość p < 0,0001)

^B W zaplanowanej analizie etapowej

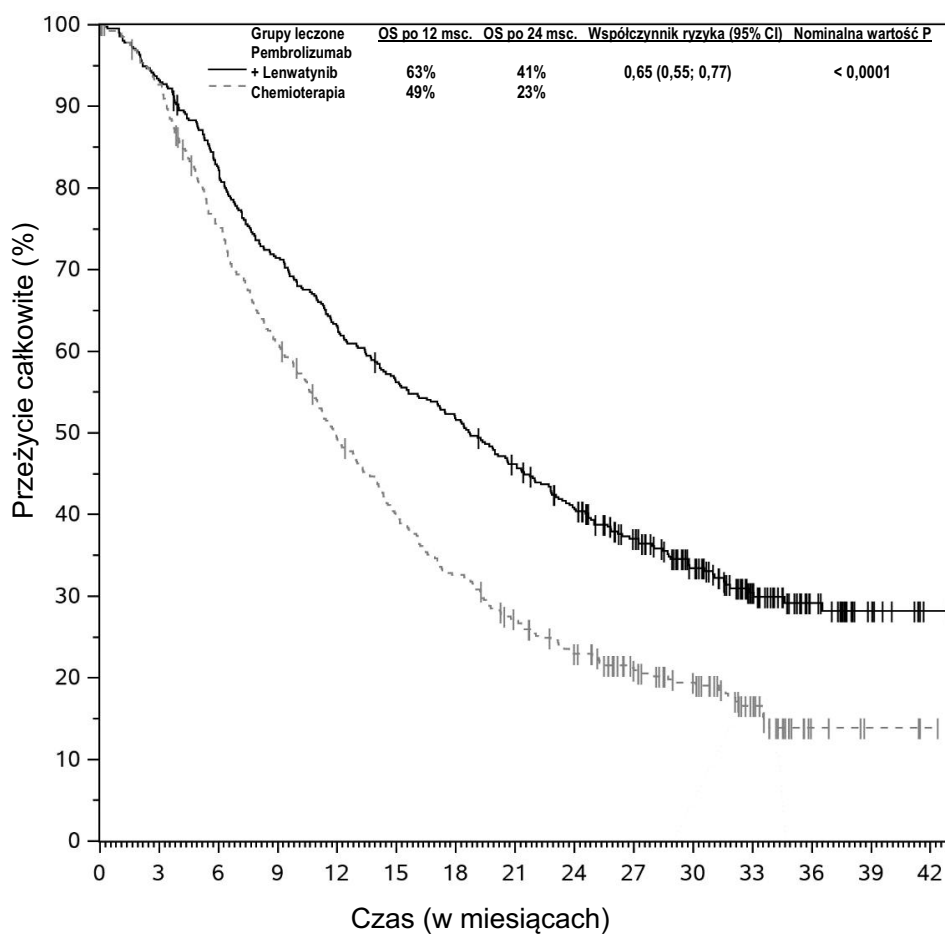
[‡] Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

[§] Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

[¶] Na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją według statusu MMR, stanu sprawności w skali ECOG, regionu geograficznego oraz statusu napromieniania narządów miednicy w wywiadzie

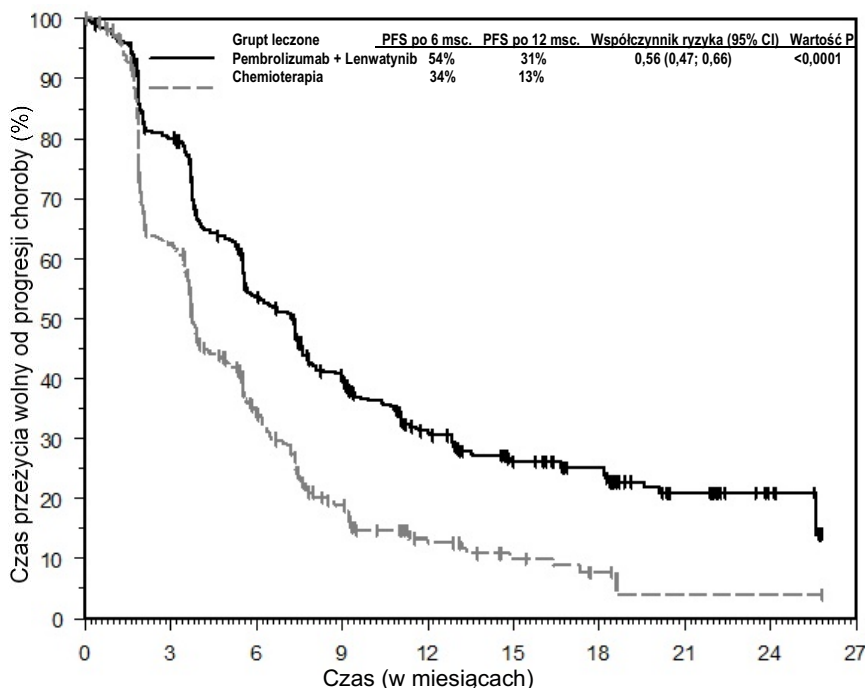
[#] Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

Rycina 39: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-775 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem		411	383	337	292	258	229	211	186	160	125	91	58	30	10	2
Pembrolizumab + Lenwatynib																
Chemioterapia		416	378	305	246	196	158	129	104	84	64	49	28	6	3	1

Rycina 40: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-775 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Pembrolizumab + Lenwatinib:	411	316	202	144	86	56	43	17	6	0
Chemioterapia:	416	214	95	42	18	10	4	1	1	0

Rak szyjki macicy

Badanie KEYNOTE-826: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub z paklitakselem i karboplatyną, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, oceniono w badaniu KEYNOTE-826, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, do którego włączono 617 pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy nieleczonych w pierwszej linii z zastosowaniem chemioterapii, z wyjątkiem przypadków, gdy stosowano ją równocześnie jako środek uwrażliwiający na promieniowanie jonizujące. Do badania włączono pacjentki niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Do badania nie kwalifikowały się pacjentki z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano w zależności od obecności przerzutów w chwili ustalenia wstępnego rozpoznania, decyzji badacza o zastosowaniu bewacyzumabu oraz ekspresji PD-L1 (CPS < 1 w porównaniu z CPS 1 do < 10 w porównaniu z CPS ≥ 10). Pacjentki przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- Grupa leczona 1: pembrolizumab w dawce 200 mg z chemioterapią i bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu
- Grupa leczona 2: placebo z chemioterapią i bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

Przed randomizacją badacz wybrał jeden z czterech poniższych schematów leczenia:

1. Paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc.
2. Paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + cisplatyna w dawce 50 mg/m² pc.+ bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.
3. Paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min
4. Paklitaksel w dawce 175 mg/m² pc. + karboplatyna AUC 5 mg/ml/min + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg mc.

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano we wlewie dożylnym. Wszystkie schematy leczenia stosowane w badaniu podawano w 1. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Cisplatynę można było podawać w 2. dniu każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Bewacyzumab mógł być stosowany w przypadku, gdy został wybrany przez badacza przed randomizacją. Leczenie pembrolizumabem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjentki był stabilny i badacz ustalił, że pacjentka odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono w 9. tygodniu i następnie co 9 tygodni w pierwszym roku, a później co 12 tygodni.

Wśród 617 pacjentek włączonych do badania, u 548 (89%) wykazano ekspresję PD-L1 z $CPS \geq 1$ w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych przy użyciu testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Spośród tych 548 włączonych do badania pacjentek z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, 273 pacjentki przydzielono losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, a 275 pacjentki przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Do wyjściowych cech charakterystycznych tych 548 pacjentek należały: mediana wieku 51 lat (zakres: od 22 do 82 lat); 16% osób w wieku 65 lat lub starszych; 59% osób rasy białej, 18% osób rasy żółtej i 1% osób rasy czarnej; 37% osób pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego; u 56% i 43% osób wynik oceny stanu sprawności w skali ECOG wynosił odpowiednio 0 lub 1; 63% osób otrzymujących bewacyzumab jako produkt leczniczy stosowany w ramach badania; 21% osób z gruczolakorakiem i 5% z nowotworem o typie histologicznym raka gruczołowo-płaskonabłonkowego; w przypadku pacjentek z rakiem przetrwałym lub nawrotowym z przerzutami odległymi lub bez przerzutów, u 39% zastosowano wcześniej tylko radiochemioterapię, a u 17% zastosowano wcześniej radiochemioterapię z leczeniem chirurgicznym.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i PFS oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były ORR oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie, oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W zaplanowanej analizie etapowej, badanie wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie OS (HR 0,64; 95% CI: 0,50; 0,81; wartość $p = 0,0001$) oraz PFS (HR 0,62; 95% CI: 0,50; 0,77; wartość $p < 0,0001$) u pacjentek z ekspresją PD-L1 z $CPS \geq 1$ w tkance nowotworowej przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu. Badanie także wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie OS i PFS w całej populacji. W Tabeli 45 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności u pacjentek z ekspresją PD-L1 z $CPS \geq 1$ w tkance nowotworowej w badaniu KEYNOTE-826, które zebrano podczas analizy końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 21,3 miesiąca. Na Rycinach 41 i 42 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na wynikach analizy końcowej.

Tabela 45: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1)

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie z Chemioterapią* z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=273	Placebo z Chemioterapią* z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu n=275
OS		
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	153 (56%)	201 (73%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	28,6 (22,1; 38,0)	16,5 (14,5; 20,0)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,60 (0,49; 0,74)	
Wartość p [‡]	< 0,0001	
PFS		
Liczba (%) pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie	171 (63%)	220 (80%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,5 (9,7; 12,3)	8,2 (6,3; 8,5)
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,58 (0,47; 0,71)	
Wartość p [‡]	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR [¶] % (95% CI)	69% (63; 74)	51% (45; 57)
Odpowiedź całkowita	26%	15%
Odpowiedź częściowa	43%	36%
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	19,2 (1,3+; 40,9+)	10,4 (1,5+; 40,7+)
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez \geq 12 miesięcy [#]	56	45
Odsetek (%) osób z odpowiedzią utrzymującą się przez \geq 24 miesiące [#]	48	30

* Chemioterapia (paklitaksel z cisplatyną lub paklitaksel z karboplatyną)

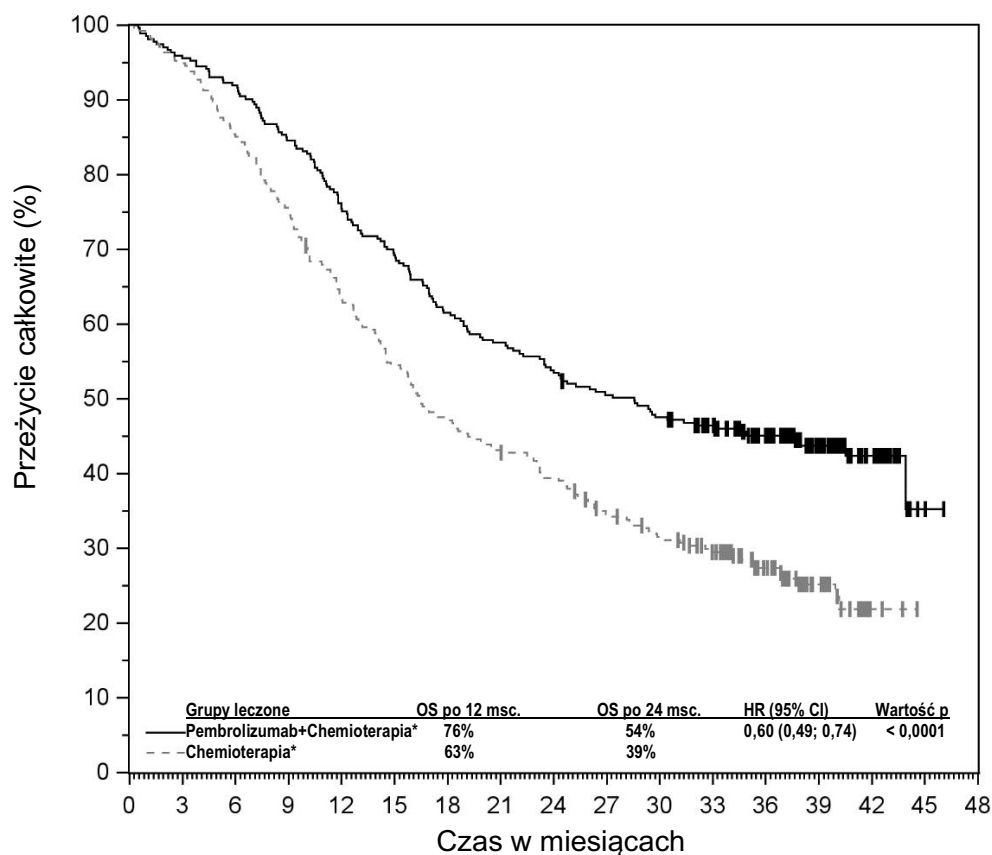
[†] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

[‡] Nominalna wartość p na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank)

[¶] Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź, jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

[#] Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera

Rycina 41: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1)

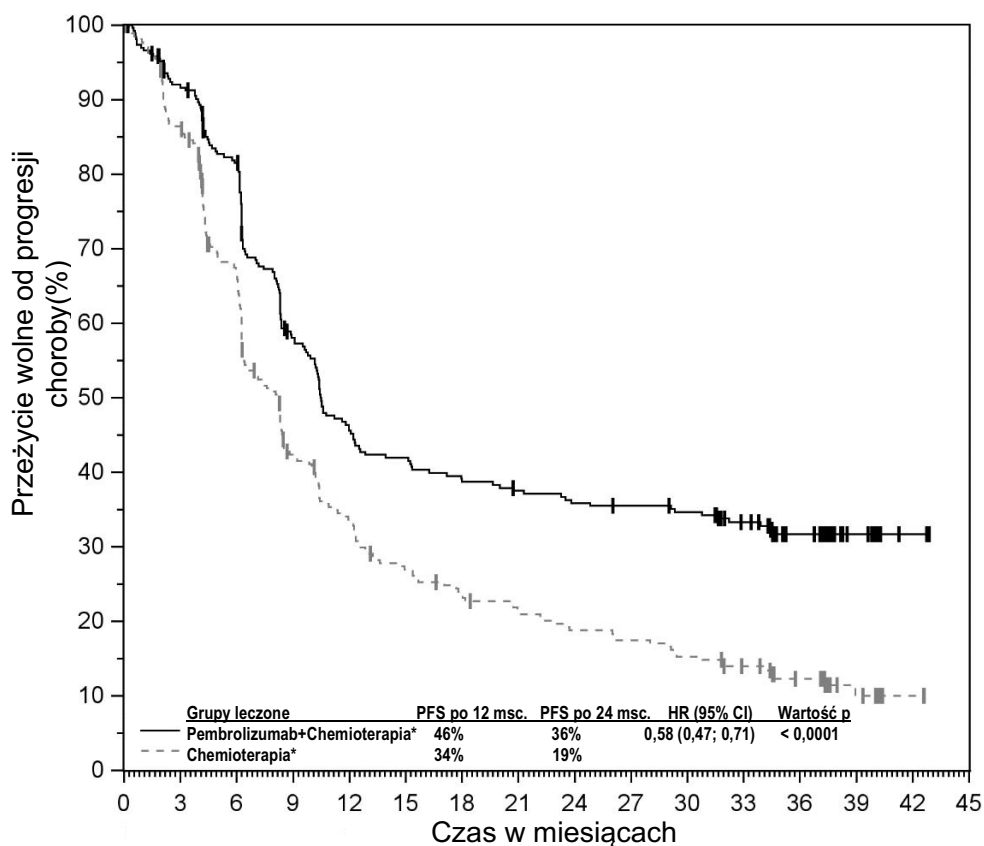


Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem

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

* Chemioterapia (paklitaksel i cisplatyna lub paklitaksel i karboplatyna) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

Rycina 42: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-826 u pacjentek z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)



Liczba pacjentek zagrożonych zdarzeniem

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

* Chemioterapia (paklitaksel i cisplatylna lub paklitaksel i karboplatyna) z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu

Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. GEJ)

Badanie KEYNOTE-811: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przelykowego

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny oceniono w badaniu KEYNOTE-811, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 698 pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem GEJ niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, których nie leczono wcześniej układowo z powodu choroby z przerzutami. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego.

Randomizację stratyfikowano w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 1 lub < 1), schematu chemioterapii (5-FU z cisplatiną [ang. FP, 5-FU plus cisplatin] lub kapecytabina z oksaliplatiną [ang. CAPOX, capecitabine plus oxaliplatin]) i regionu geograficznego (Europa/Izrael/Ameryka Północna/Australia, Azja lub regiony reszty świata). Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu, z wyjątkiem kapecytabiny podawanej doustnie, podawano we wlewie dożylnym w każdym 3-tygodniowym cyklu leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg, trastuzumab w dawce 8 mg/kg mc. w pierwszym wlewie i 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach, a następnie zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatiną w dawce 80 mg/m² pc. przez maksymalnie 6 cykli

i 5-FU w dawce 800 mg/m² pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m² pc. przez maksymalnie 6-8 cykli i kapecytabina w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX). Pembrolizumab podawano przed trastuzumabem i chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.

- placebo, trastuzumab w dawce 8 mg/kg mc. w pierwszym wlewie i 6 mg/kg mc. w kolejnych cyklach, a następnie zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc. przez maksymalnie 6 cykli i 5-FU w dawce 800 mg/m² pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m² pc. przez maksymalnie 6-8 cykli i kapecytabina w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX). Placebo podawano przed trastuzumabem i chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.

Leczenie pembrolizumabem, trastuzumabem i chemioterapią lub placebo, trastuzumabem i chemoterapią prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni.

Wśród 698 pacjentów losowo przydzielonych do badania KEYNOTE-811, u 594 (85%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych z użyciem testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Do wyjściowych cech charakterystycznych 594 pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej należały: mediana wieku 63 lata (zakres: od 19 do 85 lat), 43% osób w wieku 65 lat lub starszych; 80% mężczyzn; 63% osób rasy białej, 33% osób rasy żółtej i 0,7% osób rasy czarnej; 42% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 58% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. Dziewięćdziesiąt osiem procent pacjentów miało chorobę z przerzutami (stopień zaawansowania IV) i 2% miało chorobę miejscowo zaawansowaną nieoperacyjną. Dziewięćdziesiąt pięć procent (n=562) miało nowotwory, w których nie stwierdzono MSI-H, 1% (n=8) miało nowotwory, w którym stwierdzono MSI-H, a u 4% (n=24) status był nieznany. Osiemdziesiąt pięć procent pacjentów otrzymało CAPOX.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: PFS na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 i OS. Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: ORR i DoR na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W drugiej analizie etapowej w całej populacji badanie wykazało statystycznie istotną poprawę PFS (HR 0,72; 95% CI 0,60; 0,87; wartość p 0,0002) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią. Podczas tej analizy etapowej, nie było statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do OS. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 41,6 miesiąca). Podczas pierwszej analizy etapowej przeprowadzonej dla pierwszych 264 pacjentów przydzielonych losowo w całej populacji (133 pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab i 131 pacjentów w grupie otrzymującej placebo), statystycznie istotną poprawę zaobserwowano dla ORR (74,4% w porównaniu do 51,9%, odpowiadające 22,7% różnicy dla ORR, [95% CI: 11,2; 33,7]; wartość p 0,00006).

W Tabeli 46 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności w drugiej analizie etapowej we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej oraz na Rycinie 43 i Rycinie 44 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS.

Tabela 46: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1)

Punkt końcowy	Pembrolizumab Trastuzumab i chemioterapia n=298	Placebo Trastuzumab i chemioterapia n=296
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	199 (67%)	215 (73%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,7 (0,58; 0,85)	
Wartość p [†]	0,0001	
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	167 (56%)	183 (62%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,79 (0,64; 0,98)	
Wartość p [†]	0,0143	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR [‡] % (95% CI)	73% (67,7; 78,1)	58% (52,6; 64,1)
Odpowiedź całkowita	14%	10%
Odpowiedź częściowa	59%	49%
Wartość p [#]	0,00008	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach (zakres)	11,3 (1,1+; 40,1+)	9,5 (1,4+; 38,3+)
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała \geq 6 miesięcy [¶]	75%	67%
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała \geq 12 miesięcy [¶]	49%	41%

* Na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa bez stratyfikacji

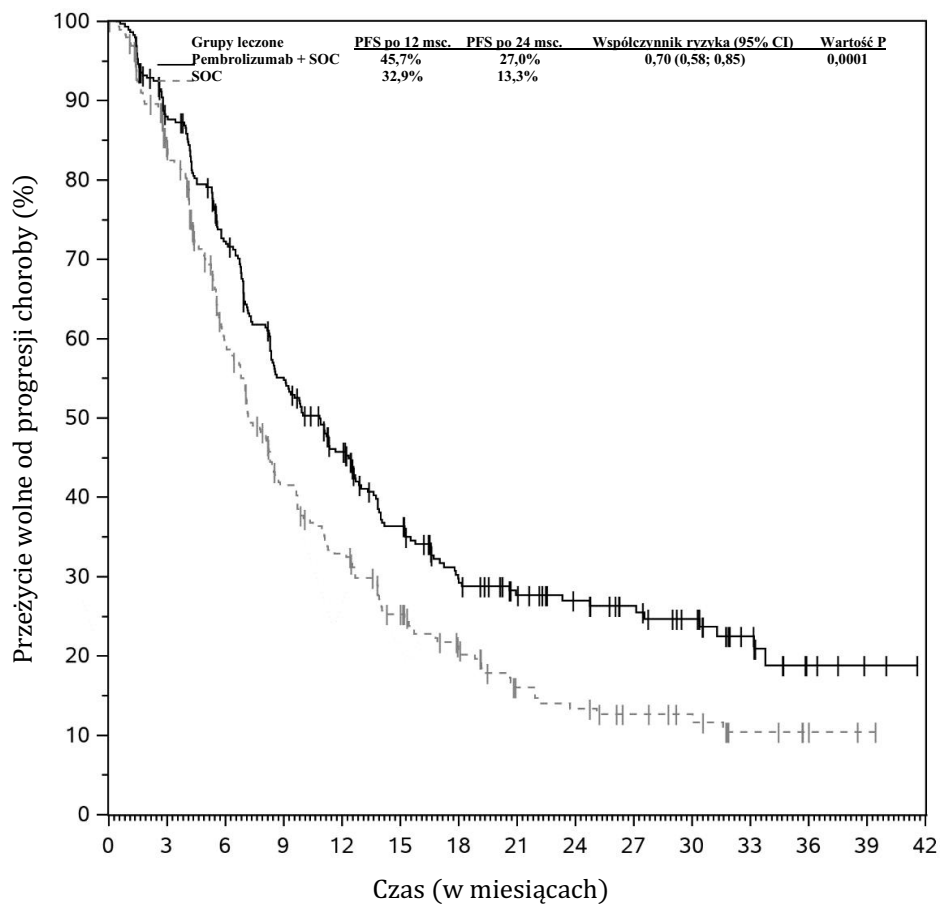
† Nominalna wartość p na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) bez stratyfikacji; formalny test nie został przeprowadzony u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1).

‡ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

Nominalna wartość p na podstawie metody Miittinen i Nurminen bez stratyfikacji; formalny test nie został przeprowadzony u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1).

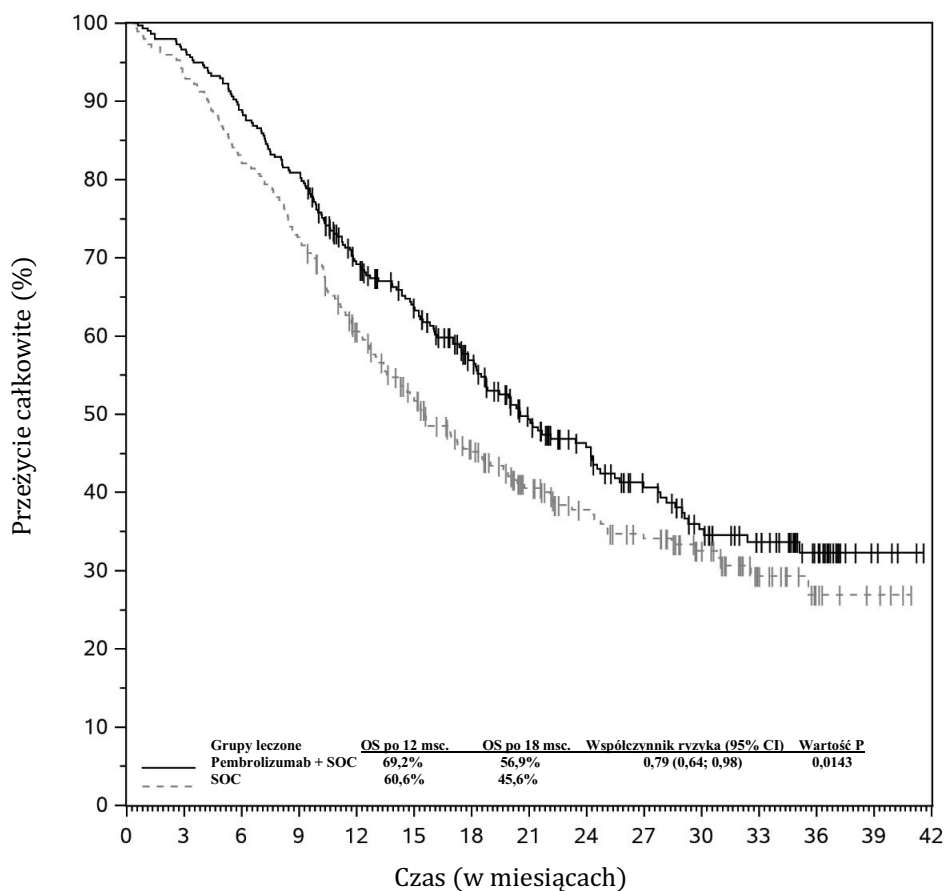
¶ Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

Rycina 43: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1)



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

Rycina 44: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-811 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem															
Pembrolizumab + SOC	298	288	265	241	194	169	134	103	83	64	49	37	20	5	0
SOC	296	277	244	215	169	136	106	79	62	52	38	19	8	4	0

Badanie KEYNOTE-859: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego
Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny oceniono w badaniu KEYNOTE-859, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 1579 pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem GEJ niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, których nie leczono wcześniej układowo z powodu choroby z przerzutami. Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe i (lub) adjuwantowe było dozwolone, jeśli zostało zakończone co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych.

Randomizację stratyfikowano w zależności od ekspresji PD-L1 (CPS ≥ 1 lub < 1), schematu chemioterapii (5-FU z cisplatyną [FP] lub kapecytabina z oksaliplatyną [CAPOX]) i regionu geograficznego (Europa/Izrael/Ameryka Północna/Australia, Azja lub regiony reszty świata).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grup stosujących jeden z następujących schematów leczenia; wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu, z wyjątkiem kapecytabiny podawanej doustnie, podawano we wlewie dożylnym w każdym 3-tygodniowym cyklu leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg, zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc. i 5-FU w dawce 800 mg/m² pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m² pc. i kapecytabina w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX) przez maksymalnie 35 cykli. Czas trwania leczenia cisplatyną lub oksaliplatyną można było ograniczyć do 6 cykli, zgodnie z lokalnymi wytycznymi krajowymi. Pembrolizumab podawano przed chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.
- placebo, zgodnie z wyborem badacza chemioterapia złożona z cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc. i 5-FU w dawce 800 mg/m² pc./dobę przez 5 dni (FP) lub oksaliplatyna w dawce 130 mg/m² pc. i kapecytabina w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni (CAPOX) przez maksymalnie 35 cykli. Czas trwania leczenia cisplatyną lub oksaliplatyną można było ograniczyć do 6 cykli, zgodnie z lokalnymi wytycznymi krajowymi. Placebo podawano przed chemioterapią w 1. dniu każdego cyklu.

Leczenie pembrolizumabem i chemioterapią lub placebo i chemoterapią prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1, nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono co 6 tygodni.

Wśród 1579 pacjentów uczestniczących w badaniu KEYNOTE-859, u 1235 (78%) wykazano ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej w oznaczeniach wykonywanych z użyciem testów PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ Kit. Do wyjściowych cech charakterystycznych 1235 pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej należały: mediana wieku 62 lata (zakres: od 24 do 86 lat), 40% osób w wieku 65 lat lub starszych; 70,4% mężczyzn; 55,5% osób rasy białej, 33,1% osób rasy żółtej; 36,5% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 63,5% z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1. Dziewięćdziesiąt sześć procent pacjentów miało chorobę z przerzutami (stopień zaawansowania IV) i 4% miało chorobę miejscowo zaawansowaną nieoperacyjną. Pięć procent (n=66) miało nowotwory, w których stwierdzono MSI-H. Osiemdziesiąt sześć procent pacjentów otrzymało CAPOX.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały PFS, ORR i DOR jak oceniono na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę OS (HR 0,78; 95% CI: 0,70; 0,87; wartość p < 0,0001), PFS (HR 0,76; 95% CI: 0,67; 0,85; wartość p < 0,0001) i ORR (51% [95% CI: 47,7; 54,8] w porównaniu z 42% [95% CI: 38,5; 45,5]; wartość p 0,00009) u pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią w całej populacji. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 12 miesięcy (zakres: od 0,1 do 45,9 miesięcy). W Tabeli 47 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności we wcześniej zaplanowanej podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 z CPS ≥ 1 w tkance nowotworowej oraz na Rycinie 45 i Rycinie 46 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS.

Tabela 47: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS \geq 1)

Punkt końcowy	Pembrolizumab Chemioterapia oparta na pochodnych fluoropirymidyny i platyny n=618	Placebo Chemioterapia oparta na pochodnych fluoropirymidyny i platyny n=617
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	464 (75%)	526 (85%)
Mediana w miesiącach* (95% CI)	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)
Współczynnik ryzyka† (95% CI)	0,74 (0,65; 0,84)	
Wartość p‡	< 0,0001	
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	443 (72%)	483 (78%)
Mediana w miesiącach* (95% CI)	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)
Współczynnik ryzyka† (95% CI)	0,72 (0,63; 0,82)	
Wartość p‡	< 0,0001	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR§ (95% CI)	52% (48,1; 56,1)	43% (38,7; 46,6)
Odpowiedź całkowita	10%	6%
Odpowiedź częściowa	42%	37%
Wartość p¶	0,00041	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie		
Mediana w miesiącach* (zakres)	8,3 (1,2+; 41,5+)	5,6 (1,3+; 34,2+)
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała \geq 12 miesięcy*	41%	26%

* Na podstawie estymatorów Kaplana–Meiera

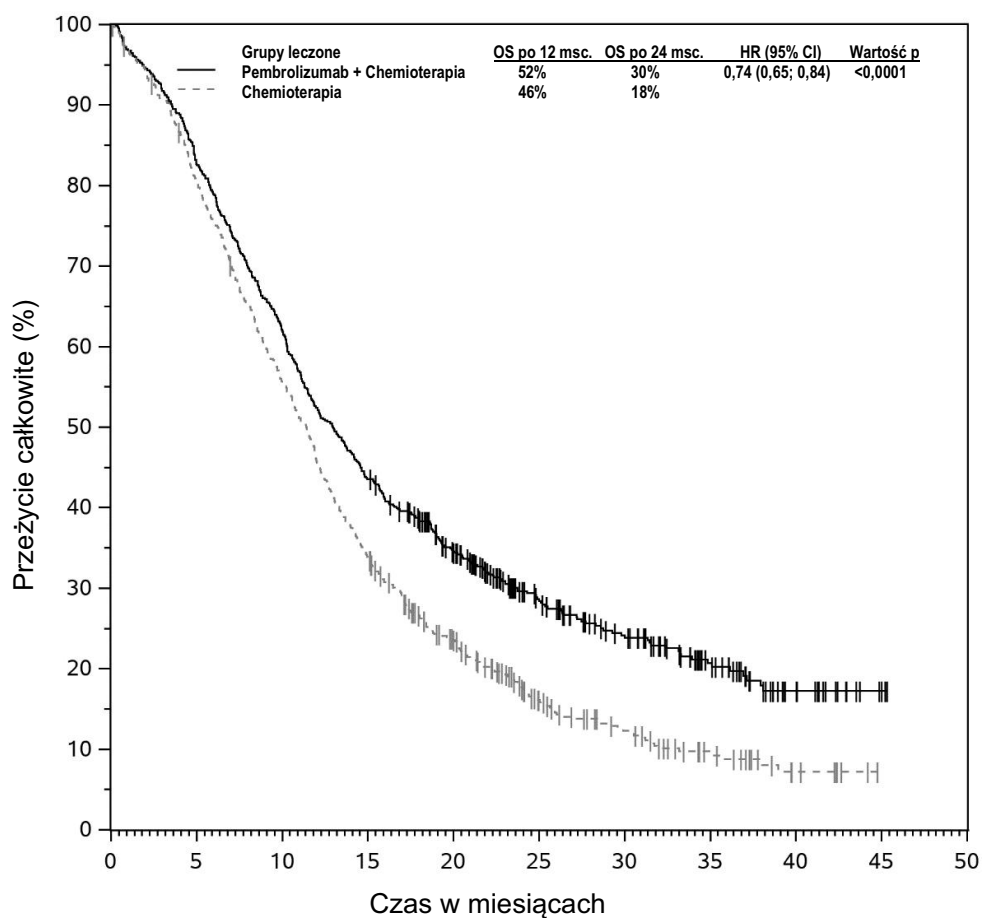
† Na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa ze stratyfikacją

‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie testu logarytmicznych rang (log-rank) ze stratyfikacją

§ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

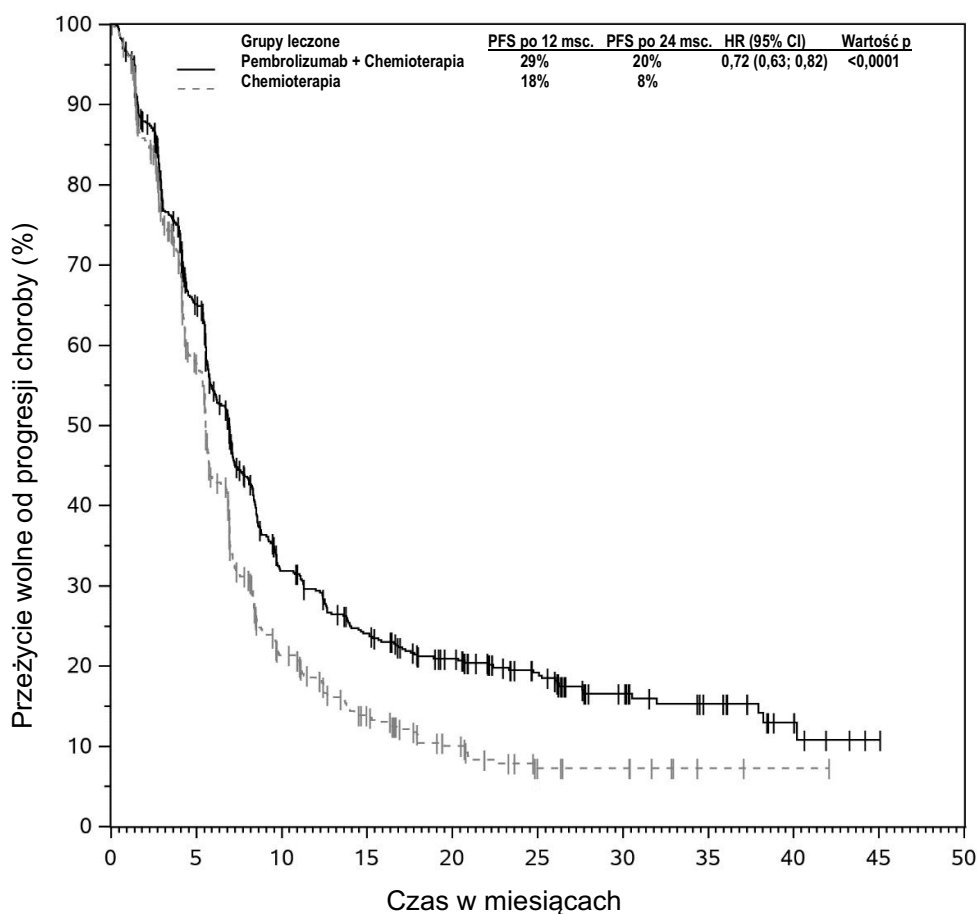
¶ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją

Rycina 45: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Pembrolizumab + Chemioterapia	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0					
Chemioterapia	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0					

Rycina 46: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-859 u pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

Pembrolizumab + Chemioterapia	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
Chemioterapia	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0

W badaniu KEYNOTE-859 przeprowadzono analizę pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosiła CPS ≥ 1 do < 10 lub CPS ≥ 10 w obu grupach leczonych (patrz Tabela 48).

Tabela 48: Wyniki oceny skuteczności w zależności od ekspresji PD-L1 w badaniu KEYNOTE-859

Punkt końcowy	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem n=337		Chemioterapia n=345	Leczenie skojarzone z pembrolizumabem n=279		Chemioterapia n=272
	CPS ≥ 1 do < 10			CPS ≥ 10		
OS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,98)*			0,65 (0,53; 0,79)†		
PFS HR (95% CI)	0,83 (0,70; 0,99)*			0,62 (0,51; 0,76)†		
ORR§ (95% CI)	45% (39,7; 50,6)		42% (37,0; 47,7)	61% (54,6; 66,3)		43% (37,1; 49,1)

* Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa bez stratyfikacji

† Współczynnik ryzyka (leczenie skojarzone z pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa

§ Odpowiedź: najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie jako potwierdzona odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa

Rak dróg żółciowych

Badanie KEYNOTE-966: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami BTC

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną oceniono w badaniu KEYNOTE-966, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, do którego włączono 1069 pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami BTC, którzy nie byli wcześniej leczeni układowo z powodu zaawansowanej choroby. Pacjenci byli włączani do badania niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Pacjenci powinni mieć akceptowalne stężenie bilirubiny w surowicy krwi ($\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia \leq GGN w przypadku uczestników ze stężeniem bilirubiny całkowitej na poziomie $> 1,5 \times$ GGN), a każda klinicznie istotna niedrożność dróg żółciowych musiała zostać usunięta przed randomizacją. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia układowego w ciągu 2 lat stosowania leczenia lub z chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego. Randomizację stratyfikowano w zależności od regionu geograficznego (Azja w porównaniu do regionów spoza Azji), choroby miejscowo zaawansowanej w porównaniu do choroby z przerzutami oraz lokalizacji nowotworu (pęcherzyk żółciowy, rak dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych lub zewnątrzwątrobowych).

Pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do jednej z dwóch grup leczenia:

- pembrolizumab 200 mg w dniu 1 z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m² pc. w dniu 1 i dniu 8 co 3 tygodnie
- placebo w dniu 1 z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² pc. i cisplatyną w dawce 25 mg/m² pc. w dniu 1 i dniu 8 co 3 tygodnie

Wszystkie produkty lecznicze stosowane w badaniu podawano we wlewie dożylnym. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub progresji choroby. W przypadku pembrolizumabu leczenie prowadzono maksymalnie przez 35 cykli lub około 24 miesiące. W przypadku cisplatyny leczenie można było podawać przez maksymalnie 8 cykli, a w przypadku gemcytabiny leczenie można było prowadzić dłużej niż 8 cykli. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzono na początku badania, a następnie co 6 tygodni przez 54 tygodnie; następnie co 12 tygodni.

Do wyjściowych cech charakterystycznych badanej populacji należały: mediana wieku 64 lata (zakres: od 23 do 85), 47% osób w wieku 65 lat lub starszych; 52% mężczyzn; 49% osób rasy białej, 46% osób rasy żółtej; 46% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 i 54% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali ECOG wynoszącym 1; 31% pacjentów miało w wywiadzie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, a 3% pacjentów miało w wywiadzie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był OS, a drugorzędowymi punktami oceny skuteczności były PFS, ORR i DOR oceniane na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie OS w końcowej analizie u pacjentów losowo przydzielonych do grupy stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W Tabeli 49 przedstawiono główne kryteria oceny skuteczności, a na Rycinach 47 i 48 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS oparte na analizie końcowej z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 11,6 miesiąca (zakres: 0,2 do 37,5 miesiąca).

Tabela 49: Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-966

Punkt końcowy	Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie z gemcytabiną/cisplatyną n=533	Placebo z gemcytabiną/cisplatyną n=536
OS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	414 (78%)	443 (83%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	12,7 (11,5; 13,6)	10,9 (9,9; 11,6)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)	
Wartość p [†]	0,0034	
PFS		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	428 (80%)	448 (84%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	6,5 (5,7; 6,9)	5,6 (4,9; 6,5)
Współczynnik ryzyka* (95% CI)	0,87 (0,76; 0,99)	
Wartość p [‡]	0,0171	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie		
ORR% (95% CI)	29,3% (25,4; 33,3)	28,4% (24,6; 32,4)
Odpowiedź całkowita	2,6%	1,7%
Odpowiedź częściowa	26,6%	26,7%
Wartość p ^α	0,3610	
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie^{§,¶}		
Mediana w miesiącach (zakres)	8,3 (1,2+; 33,0+)	6,8 (1,1+; 30,0+)
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 6 miesięcy [¶]	65%	55%
Odsetek (%) osób, u których odpowiedź trwała ≥ 12 miesięcy [¶]	38%	27%

* Na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa ze stratyfikacją

† Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank). Wynik OS spełniał wcześniej określony jednostronny poziom istotności wynoszący 0,0200

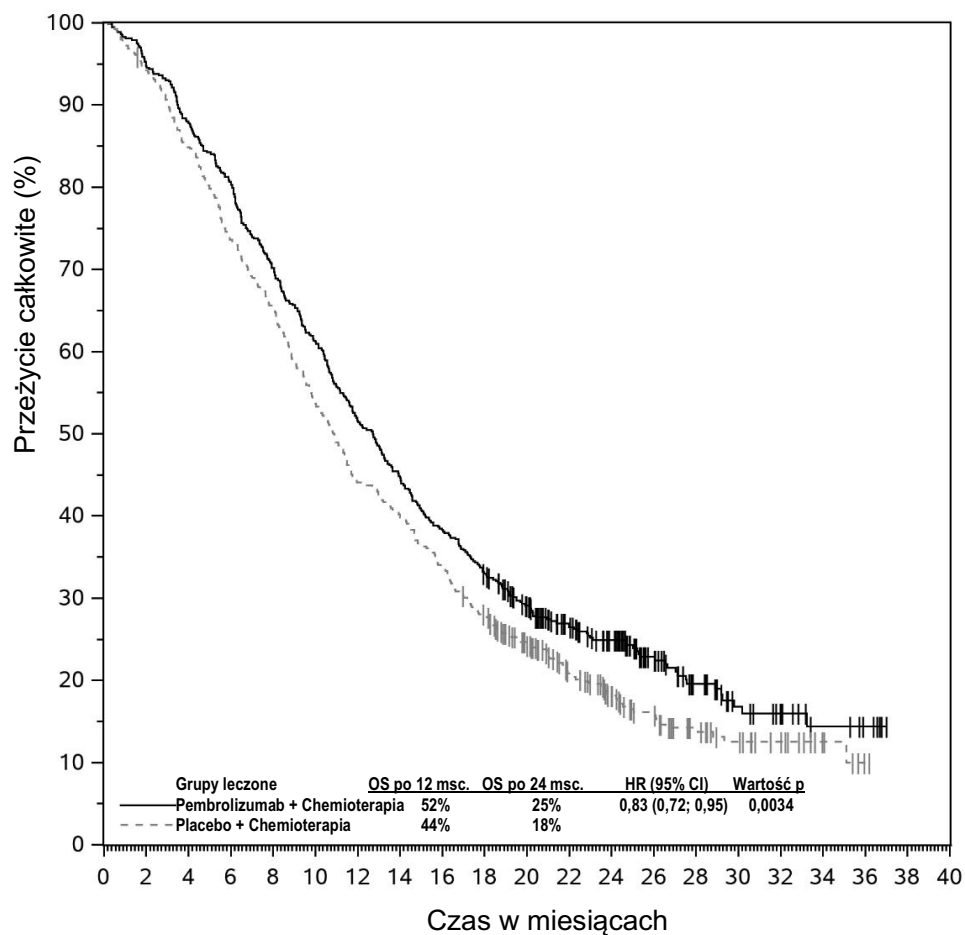
‡ Wartość p w teście jednostronnym na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank). Wynik PFS nie spełniał wcześniej określonego jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 0,0125

α Wartość p w teście jednostronnym na podstawie metody Miettinen i Nurminen ze stratyfikacją. Wynik ORR nie spełniał wcześniej określonego jednostronnego poziomu istotności wynoszącego 0,0125

§ Na podstawie pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie jako potwierdzoną odpowiedzią całkowitą lub odpowiedzią częściową

¶ Na podstawie estymatora Kaplana–Meiera

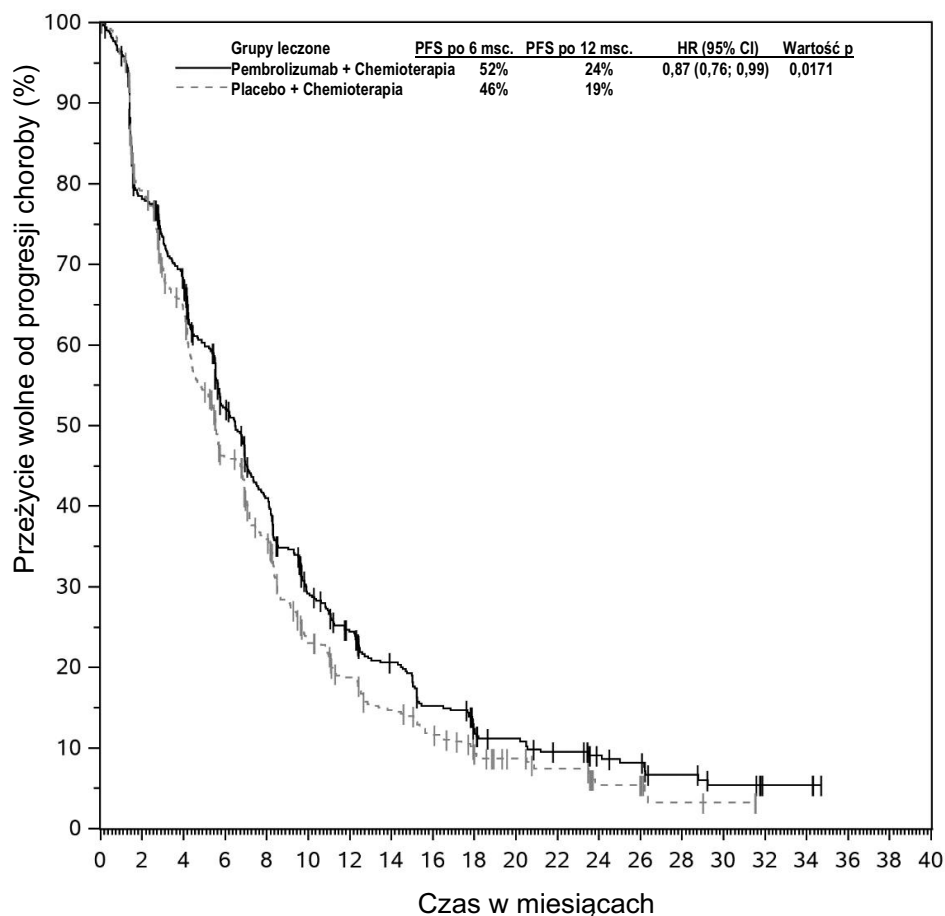
Rycina 47: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-966 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

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

Rycina 48: Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-966 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Pembrolizumab + Chemioterapia	533	403	337	245	187	126	99	77	56	41	34	27	20	17	11	7	3	3	0	0	0
Placebo + Chemioterapia	536	410	324	222	167	100	76	58	45	31	22	17	8	8	3	2	0	0	0	0	0

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu do młodszych pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Na podstawie ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w przypadku podawania w skojarzeniu z chemioterapią, pembrolizumab był gorzej tolerowany u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu do młodszych pacjentów. Dane dotyczące skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są zamieszczone w odpowiednich punktach dotyczących poszczególnych wskazań do stosowania.

Dzieci i młodzież

W badaniu KEYNOTE-051 161 dzieciom i młodzieży (62 dzieciom w wieku od 9 miesięcy do 12 lat i 99 nastolatkom w wieku od 12 do 17 lat) z zaawansowanym czerniakiem lub zaawansowanym, nawrotowym lub opornym na leczenie guzem litym z ekspresją PD-L1, lub z chłoniakiem podawano pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Mediana dawek podawanych wszystkim pacjentom wynosiła 4 (zakres: od 1 do 35 dawek), a 138 pacjentów (85,7%) otrzymało pembrolizumab w co najmniej 2 dawkach. Rekrutowano uczestników z 28 rodzajami guzów według rozpoznania początkowego. Do najczęściej występujących rodzajów guzów w zależności od typu histologicznego należały chłoniak Hodgkina (13,7%), glejak wielopostaciowy (9,3%), nerwiak niedojrzały (6,2%), kostniakomięsak (6,2%) i czerniak (5,6%). Do badania włączono 161 pacjentów, w tym 137 z guzami litymi, 22 – z chłoniakiem Hodgkina, i 2 – z innymi chłoniakami. U pacjentów z guzami litymi lub innymi chłoniakami ORR wynosił 5,8%, u żadnego pacjenta nie odnotowano odpowiedzi całkowitej, a u 8 (5,8%) stwierdzono odpowiedź częściową. U pacjentów z chłoniakiem

Hodgkina (n=22), w wieku od 11 do 17 lat, do wyjściowych cech charakterystycznych należały mediana wieku 15 lat; 64% osób płci męskiej; 68% osób rasy białej; 77% osób z wynikiem oceny stanu sprawności w skali Lansky'ego/Karnofsky'ego wynoszącym 90-100 i 23% osób z wynikiem wynoszącym 70-80. Zastosowano dwie lub więcej linie leczenia u 86% pacjentów, a u 64% stwierdzono III lub wyższy stopień zaawansowania choroby. U tych dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina, ORR oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG, International Working Group) z 2007 roku wyniósł 54,5%, u 1 pacjenta (4,5%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 11 pacjentów (50,0%) odpowiedź częściową; natomiast ORR oceniany według kryteriów klasyfikacji z Lugano z 2014 roku wyniósł 63,6%, u 4 pacjentów (18,2%) stwierdzono odpowiedź całkowitą, a u 10 pacjentów (45,5%) odpowiedź częściową. Dane z badań klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z czerniakiem są bardzo ograniczone i w celu ustalenia skuteczności zastosowano ekstrapolację danych dotyczących osób dorosłych. Wśród 5 nastoletnich uczestników z zaawansowanym czerniakiem leczonych w badaniu KEYNOTE-051 u żadnego z pacjentów nie stwierdzono całkowitej lub częściowej odpowiedzi, a 1 pacjent miał stabilną chorobę.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań pembrolizumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu chłoniaka Hodgkina (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano u 2993 pacjentów z przerzutami lub z nieoperacyjnym czerniakiem, NDRP lub rakiem, którzy otrzymywali pembrolizumab w zakresie dawek od 1 do 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, od 2 do 10 mg/kg mc. co 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie.

Wchłanianie

Pembrolizumab jest podawany dożylnie, wykazuje zatem całkowitą dostępność biologiczną bezpośrednio po podaniu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji pembrolizumabu w stanie stacjonarnym jest niewielka (~6,0 l; CV: 20%), co potwierdza występowanie ograniczonej pozanaczyniowej dystrybucji leku. Zgodnie z oczekiwaniami, jako przeciwciało pembrolizumab nie wiąże się z białkami osocza w sposób swoisty.

Metabolizm

Pembrolizumab ulega katabolizmowi w sposób niespecyficzny; metabolizm leku nie przyczynia się do jego eliminacji.

Eliminacja

Wartość klirensu ustrojowego (CL) pembrolizumabu jest o około 23% mniejsza (średnia geometryczna, 195 ml na dobę [CV%: 40%]) po osiągnięciu maksymalnej zmiany w stanie stacjonarnym w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu pierwszej dawki (252 ml na dobę [CV%: 37%]); to zmniejszenie wartości CL z upływem czasu nie jest uważane za znaczące klinicznie. Średnia geometryczna (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 22 dni (32%) w stanie stacjonarnym.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na pembrolizumab oceniana na podstawie stężeń maksymalnych (C_{max}) lub pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. AUC, Area Under the Curve) zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie skutecznych dawek leku. Stężenie pembrolizumabu w stanie stacjonarnym osiągano przed upływem 16 tygodni w przypadku podawania w dawkach wielokrotnych co 3 tygodnie, a kumulacja ogólnoustrojowa wzrosła 2,1-krotnie. Mediana wartości stężenia minimalnego w stanie stacjonarnym (C_{min}) w przedziale dawkowania wynosiła około 22 µg/ml podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 29 µg/ml podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie. Mediana pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu w stanie

stacjonarnym w okresie 3 tygodni ($AUC_{0-3\text{tyg}}$) wynosiła 794 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę}/\text{ml}$ podczas stosowania dawki 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie i 1053 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę}/\text{ml}$ podczas stosowania dawki 200 mg co 3 tygodnie.

Po podaniu pembrolizumabu w dawce wynoszącej 200 mg co 3 tygodnie u pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina mediana wartości C_{\min} w stanie stacjonarnym była do 40% wyższa niż u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów leczonych tą samą dawką; jednak zakres minimalnych wartości stężeń w przedziale dawkowania jest podobny. Nie stwierdzono zauważalnych różnic mediany C_{\max} w przypadku klasycznego chłoniaka Hodgkina i w nowotworach innego rodzaju. Na podstawie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina i nowotworów innego rodzaju wykazano, że różnice te nie są znaczące klinicznie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ różnych współzmiennych na farmakokinetykę pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej. Dla następujących czynników nie wykazano występowania istotnego klinicznie wpływu na klirens pembrolizumabu: wiek (zakres: od 15 do 94 lat), płeć, rasa, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek, łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności wątroby oraz masa guza. Związek między masą ciała a klirensiem stanowi argument za zastosowaniem stałej dawki lub dawki ustalonej na podstawie masy ciała w celu uzyskania odpowiedniej i podobnej kontroli ekspozycji. Narażenie na pembrolizumab w przypadku podawania dawki ustalonej na podstawie masy ciała wynoszącej 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie dzieciom i młodzieży (w wieku ≥ 3 do 17 lat) są porównywalne do narażenia obserwowanego u dorosłych, którym podawano tę samą dawkę.

Zaburzenia czynności nerek

Wpływ zaburzenia czynności nerek na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek z pacjentami z ich prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzenia czynności wątroby na klirens pembrolizumabu oceniano w analizach farmakokinetyki populacyjnej w grupie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby [zgodnie z kryteriami oceny zaburzeń czynności wątroby amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka (ang. NCI, National Cancer Institute)] w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z pacjentami z jej prawidłową czynnością nie wykazało występowania istotnych klinicznie różnic dotyczących klirensu pembrolizumabu. Nie prowadzono badań pembrolizumabu z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu oceniano w trwających 1 miesiąc lub 6 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u makaków jawajskich, którym dożylnie podawano dawki wynoszące 6, 40 lub 200 mg/kg mc. raz na tydzień w badaniu trwającym 1 miesiąc oraz raz na dwa tygodnie w badaniu trwającym 6 miesięcy z następującym 4-miesięcznym okresem bez leczenia. Nie obserwowano objawów o znaczeniu toksykologicznym, a poziom bez obserwowanych działań niepożądanych (ang. NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) w obydwu badaniach wynosił ≥ 200 mg/kg mc., co odpowiada narażeniu 19-krotnie i 94-krotnie przewyższającemu narażenie u ludzi w przypadku stosowania dawek wynoszących odpowiednio 10 mg/kg mc. i 2 mg/kg mc. Między NOAEL a dawką stosowaną u ludzi wynoszącą 200 mg istnieje 74-krotna różnica poziomu narażenia.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na rozrodczość u zwierząt. Uważa się, że szlak PD-1/PD-L1 jest zaangażowany w utrzymywanie tolerancji wobec płodu w czasie trwania

cięży. Wykazano, że zablokowanie szlaku sygnałowego PD-L1 w mysim modelu ciąży prowadzi do zaburzenia mechanizmów tolerancji płodu i zwiększenia częstości poronień.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu pembrolizumabu na płodność u zwierząt. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małą trwających 1 miesiąc i 6 miesięcy nie obserwowano zauważalnego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze, jednak wiele zwierząt w tych badaniach nie było dojrzałych płciowo.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

2 lata.

Po przygotowaniu infuzji

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że produkt leczniczy KEYTRUDA zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C. Ten 96-godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25 °C lub poniżej). Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiołki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Koncentrat 4 ml znajduje się w szklanej fiołce (ze szkła typu 1) o pojemności 10 ml, zamkniętej szarym chlorobutylovym lub bromobutylovym korkiem z aluminiowym uszczelnieniem i zamknięciem typu flip off w kolorze ciemnoniebieskim, zawierającej 100 mg pembrolizumabu.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiołkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowywanie i podawanie infuzji

- Nie wstrząsać fiołki.
- Ogrzać fiołkę do temperatury pokojowej (25 °C lub poniżej).
- Przed rozcieńczeniem fiołkę z płynem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Koncentrat jest przezroczystym do lekko opalizującym, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiołka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.
- Pobrać wymaganą ilość koncentratu, maksymalnie 4 ml (100 mg) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Każda fiołka zawiera nadmiar 0,25 ml koncentratu (całkowita zawartość w fiołce to 4,25 ml), który zapewnia pobranie 4 ml koncentratu. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że produkt leczniczy KEYTRUDA zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C. Ten 96-godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25 °C lub poniżej). Jeśli produkt zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiołki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogennego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek.
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezaużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiołce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1024/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

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

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

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

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na rynek produktu leczniczego KEYTRUDA w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić treść i formę programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i wszelkie pozostałe aspekty programu, z właściwymi władzami krajowymi.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości pacjentów i (lub) ich opiekunów na temat objawów przedmiotowych oraz podmiotowych, istotnych dla wczesnego rozpoznania/identyfikacji działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. imARs, immune-mediated adverse reactions).

W każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy KEYTRUDA znajduje się w obrocie, podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego oraz pacjentom/opiekunom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać i stosować produkt leczniczy KEYTRUDA, dostęp do materiałów edukacyjnych dla pacjenta.

Materiały edukacyjne dla pacjenta powinny zawierać:

- Kartę dla pacjenta

Karta dla pacjenta zawiera następujące kluczowe elementy:

- Opis głównych objawów przedmiotowych lub podmiotowych imARs z zaznaczeniem konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy wystąpią
- Wskazanie istotności braku prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z fachowym personelem medycznym
- Zwrócenie uwagi na konieczność noszenia karty dla pacjenta przez cały czas, w celu udostępniania jej w czasie każdej wizyty u fachowego personelu medycznego innego niż lekarz, który przepisał lek (np. fachowy personel medyczny pogotowia ratunkowego).

Karta przypomina pacjentowi o głównych objawach, które należy natychmiast zgłaszać lekarzowi/pielęgniarsce. Zawiera także miejsce do wpisania danych lekarza prowadzącego i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony produktem leczniczym KEYTRUDA.

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>1. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowy raport z badania P204: Randomizowane badanie kliniczne fazy III, prowadzone metodą otwartej próby w celu porównania wyników stosowania pembrolizumabu i brentuksymabu z wedotyną u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina – Końcowy raport z badania</p>	4 kwartał 2025
<p>2. Należy pogłębić wiedzę na temat wartości biomarkerów służących prognozowaniu skuteczności pembrolizumabu, a w szczególności:</p> <p>W badaniach immunohistochemicznych (ang. IHC, Immunohistochemistry) (np. PD-L2, sygnatury RNA, itp.) należy poszukiwać dodatkowych biomarkerów, innych niż status ekspresji PD-L1, pozwalających na prognozowanie skuteczności pembrolizumabu oraz zebranie większej ilości informacji dotyczących profilu ekspresji PD-L1 uzyskane w trwającym badaniu dotyczącym leczenia adjuwantowego po resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania II (KN716):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analizy genomowe wykonywane metodą sekwencjonowania całego eksomu i (lub) RNA (np. dane dotyczące sygnatur ekspresji RNA metodą Nanostring) • Barwienie IHC w kierunku PD-L2 • Dane dotyczące profilowania proteomicznego RNA w osoczu 	4 kwartał 2024
<p>3. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowy raport z danymi RFS/DMFS i OS z badania KN054: Badanie kliniczne Fazy III dotyczące stosowania pembrolizumabu (MK-3475) u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III o wysokim ryzyku - Końcowy raport z badania</p>	4 kwartał 2027
<p>4. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z rakiem żołądka, dróg żółciowych i jelita cienkiego z MSI-H/dMMR podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badania KEYNOTE-158, w tym dane ORR z Kohorty K i L, badania Fazy II pembrolizumabu (MK-3475) u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi.</p>	1 kwartał 2025
<p>5. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności leczenia pembrolizumabem jako leczenia adjuwantowego osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić określone według protokołu wyniki OS z analizy etapowej z badania KN716: Badanie kliniczne Fazy III dotyczące stosowania pembrolizumabu (MK-3475) u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania II o wysokim ryzyku – Raport z badania klinicznego</p>	4 kwartał 2028

Opis	Termin
6. Badanie skuteczności po wprowadzeniu produktu do obrotu (PAES): w celu dalszego scharakteryzowania skuteczności produktu leczniczego Keytruda w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki końcowej analizy OS z badania KEYNOTE-091. Podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić zaktualizowane dane dotyczące leczenia po progresji, a w szczególności wychwyty i aktywności anty-PD(L)1 u pacjentów leczonych wcześniej adjuwantowo pembrolizumabem - Końcowy raport z badania	3 kwartał 2026

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pembrolizumab
100 mg/4 ml

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka 4 ml zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbata 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Rozcieńczony roztwór może być przechowywany do 96 godzin w lodówce (2 °C – 8 °C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
pembrolizumab
100 mg/4 ml
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji pembrolizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby w trakcie leczenia zachować kartę.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA
3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek KEYTRUDA i w jakim celu się go stosuje

KEYTRUDA zawiera substancję czynną pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym. KEYTRUDA działa pomagając układowi immunologicznemu pacjenta w walce z rakiem.

Lek KEYTRUDA stosowany jest u osób dorosłych w leczeniu:

- pewnego rodzaju nowotworu skóry nazywanego czerniakiem
- pewnego rodzaju nowotworu płuc nazywanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego klasycznym chłoniakiem Hodgkina
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem pęcherza moczowego (rak urotelialny)
- pewnego rodzaju nowotworu głowy i szyi nazywanego płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi
- pewnego rodzaju raka nerek nazywanego rakiem nerkowokomórkowym
- pewnego rodzaju nowotworu okrężnicy lub odbytnicy (nazywanego rakiem jelita grubego), macicy (nazywanego rakiem endometrium), żołądka (nazywanego rakiem żołądka), jelita cienkiego (nazywanego rakiem jelita cienkiego) albo dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego (nazywanego rakiem dróg żółciowych), w przypadku którego ustalono obecność niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem przełyku
- pewnego rodzaju nowotworu piersi nazywanego potrójnie ujemnym rakiem piersi
- pewnego rodzaju nowotworu macicy nazywanego rakiem endometrium
- pewnego rodzaju nowotworu nazywanego rakiem szyjki macicy
- pewnego rodzaju nowotworu żołądka nazywanego gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego
- pewnego rodzaju nowotworu dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego nazywanego rakiem dróg żółciowych

Lek KEYTRUDA stosowany jest u dzieci i młodzieży:

- w wieku 3 lat i starszych w leczeniu pewnego rodzaju nowotworu nazywanego klasycznym chłoniakiem Hodgkina
- w wieku 12 lat i starszych w leczeniu pewnego rodzaju nowotworu nazywanego czerniakiem.

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób, u których doszło do przerzutów nowotworu lub u których nowotwór nie może być usunięty chirurgicznie.

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób po operacji usunięcia czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka nerkowokomórkowego, aby zapobiec ponownemu wystąpieniu raka (leczenie adjuwantowe).

Lek KEYTRUDA stosuje się u osób przed operacją (leczenie neoadjuwantowe) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca lub potrójnie ujemnego raka piersi, a następnie kontynuuje przyjmowanie leku KEYTRUDA po operacji (leczenie adjuwantowe), aby zapobiec ponownemu wystąpieniu raka.

Lek KEYTRUDA może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ważne jest zapoznanie się również z treścią ulotek tych innych leków. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku KEYTRUDA

Kiedy nie stosować leku KEYTRUDA

- jeśli pacjent ma uczulenie na pembrolizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 „Zawartość opakowania i inne informacje”). W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku KEYTRUDA należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta:

- występuje choroba autoimmunologiczna (stan, w którym atakowane są własne komórki organizmu)
- występuje zapalenie płuc lub śródmiąższowe nacieki zapalne w płucach
- pacjent przyjmował wcześniej ipilimumab, inny lek stosowany w leczeniu czerniaka i u pacjenta wystąpiły poważne działania niepożądane związane z tym lekiem
- wystąpiła reakcja alergiczna na inne leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych
- występuje lub występowało przewlekłe wirusowe zakażenie wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV)
- występuje zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)
- występuje uszkodzenie wątroby
- występuje uszkodzenie nerek
- pacjent miał przeszczepiony narząd lity lub szpik kostny (komórki macierzyste) z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących od dawcy (przeszczep allogeniczny)

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić poważne działania niepożądane. Te działania niepożądane mogą czasami zagrażać życiu i mogą prowadzić do zgonu. Te działania niepożądane mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia, a nawet po zakończeniu leczenia. Więcej niż jedno działanie niepożądane może wystąpić u pacjenta w tym samym czasie.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza. Lekarz prowadzący może zlecić pacjentowi stosowanie innych leków, aby zapobiec cięższymi powikłaniom i zmniejszyć nasilenie występujących objawów. Lekarz prowadzący może wstrzymać podanie kolejnej dawki leku KEYTRUDA lub przerwać leczenie lekiem KEYTRUDA.

- zapalenie płuc, które może obejmować duszność, ból w klatce piersiowej lub kaszel
- zapalenie jelit, które może obejmować biegunkę lub zwiększoną ilość wypróżnień, występowanie czarnych, smolistych, kleistych stolców lub stolców z domieszką krwi lub śluzu, silny ból lub tkliwość brzucha, nudności, wymioty
- zapalenie wątroby, które może obejmować nudności lub wymioty, zmniejszenie apetytu, ból po

- prawej stronie brzucha, zażółcenie skóry lub białkówki oczu, ciemny mocz bądź większą niż zwykle skłonność do krwawień lub powstawania siniaków
- zapalenie nerek, które może obejmować zmiany ilości lub zabarwienia oddawanego moczu
 - zapalenie gruczołów wydzielania wewnętrznego (zwłaszcza tarczycy, przysadki mózgowej i nadnerczy), które może obejmować przyspieszone bicie serca, zmniejszenie masy ciała, nadmierną potliwość, zwiększenie masy ciała, wypadanie włosów, uczucie zimna, zaparcia, obniżenie barwy głosu, bóle mięśni, zawroty głowy lub omdlenia, uporczywe lub nietypowe bóle głowy
 - cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa (obecność kwasów we krwi w przebiegu cukrzycy), objawy mogą obejmować większe niż zwykle uczucie głodu lub pragnienia, konieczność częstszego oddawania moczu lub zmniejszenie masy ciała, uczucie zmęczenia lub nudności, ból brzucha, przyspieszony i pogłębiony oddech, dezorientację, nietypową senność, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny posmak w ustach lub inny zapach moczu lub potu
 - zapalenie oczu, które może obejmować zaburzenia widzenia
 - zapalenie mięśni, które może obejmować ból mięśni lub osłabienie mięśni
 - zapalenie mięśnia sercowego, które może obejmować duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej
 - zapalenie trzustki, które może obejmować ból brzucha, nudności i wymioty
 - zapalenie skóry, które może obejmować wysypkę, swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych
 - choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
 - zapalenie mózgu, które może obejmować stan dezorientacji, gorączkę, zaburzenia pamięci lub drgawki (zapalenie mózgu)
 - ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego)
 - zapalenie i bliznowacenie dróg żółciowych, które może obejmować ból w górnej, prawej części żołądka, obrzęk wątroby lub śledziony, zmęczenie, swędzenie lub zażółcenie skóry lub białkówki oczu (stwardniające zapalenie dróg żółciowych)
 - zapalenie żołądka
 - zmniejszona czynność przytarczyc, która może obejmować skurcze lub kurcze mięśni, zmęczenie i osłabienie (niedoczynność przytarczyc)
 - reakcje związane z infuzją, które mogą obejmować duszność, świąd lub wysypkę, zawroty głowy lub gorączkę

Powikłania, w tym choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD, Graft-Versus-Host-Disease,) u osób po przeszczepieniu szpiku kostnego (komórek macierzystych) z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących od dawcy (przeszczep allogeniczny). Powikłania te mogą być ciężkie i mogą prowadzić do śmierci. Mogą one wystąpić, jeśli tego rodzaju przeszczep wykonano w przeszłości bądź też jeśli zostanie on wykonany w przyszłości. Lekarz będzie monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów, które mogą obejmować wysypkę skórą, zapalenie wątroby, ból brzucha lub biegunkę.

Dzieci i młodzież

Nie podawać leku KEYTRUDA dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem dzieci i młodzieży:

- z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w wieku 3 lat i starszych
- z czerniakiem w wieku 12 lat i starszych.

KEYTRUDA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi

- jeśli pacjent przyjmuje inne leki, które mogą osłabiać jego układ immunologiczny. Należą do nich na przykład kortykosteroidy, takie jak prednizon. Leki te mogą wpływać na działanie leku KEYTRUDA. Jednakże, gdy pacjent jest już leczony lekiem KEYTRUDA, lekarz może zalecić stosowanie kortykosteroidów w celu zmniejszenia działań niepożądanych, które może

powodować lek KEYTRUDA. Kortykosteroidy można również podawać pacjentowi przed otrzymaniem leku KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią w celu zapobiegania i (lub) leczenia nudności, wymiotów i innych działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią.

- O wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża

- Kobiety w ciąży nie mogą stosować leku KEYTRUDA, o ile lekarz prowadzący w sposób szczególny nie zaleci takiego leczenia.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza.
- Lek KEYTRUDA może oddziaływać szkodliwie na nienarodzone dziecko lub prowadzić do jego śmierci.
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku KEYTRUDA oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Karmienie piersią

- Kobiety karmiące piersią powinny poinformować o tym lekarza.
- Nie wolno karmić piersią podczas przyjmowania leku KEYTRUDA.
- Nie wiadomo, czy lek KEYTRUDA przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek KEYTRUDA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub osłabienia są możliwymi działaniami niepożądanymi występującymi podczas przyjmowania leku KEYTRUDA. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn po otrzymaniu leku KEYTRUDA, chyba że pacjent ma pewność, że czuje się dobrze.

3. Jak przyjmować lek KEYTRUDA

Lek KEYTRUDA będzie podawany pacjentowi w szpitalu lub w przychodni pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

- Zalecana dawka leku KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.
- Zalecana dawka leku KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem to 2 mg/kg mc. (maksymalnie 200 mg) co 3 tygodnie.
- Lekarz prowadzący będzie podawać lek KEYTRUDA we wlewie dożylnym (dożylnie) trwającym około 30 minut.
- Lekarz zdecyduje, ile dawek leku należy podać pacjentowi.

Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę w celu przyjęcia dawki leku KEYTRUDA

- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym, aby uzgodnić datę kolejnej wizyty.
- Bardzo ważne jest, aby nie pominąć dawki tego leku.

Przerwanie stosowania leku KEYTRUDA

Przerwanie leczenia może spowodować ustąpienie efektów leczenia. Nie należy przerywać przyjmowania leku KEYTRUDA bez uzgodnienia tego z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

Informacje te znajdują się również w otrzymanej od lekarza karcie dla pacjenta. Ważne jest, aby zachować tą kartę i pokazać ją swojemu partnerowi lub opiekunom.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane. Patrz punkt 2.

W związku ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii zgłoszono następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- duszność; kaszel
- biegunka; ból brzucha; nudności; wymioty; zaparcia
- świąd; wysypka na skórze
- ból mięśni i kości; ból stawów
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; obrzęki; gorączka

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- zakażenia płuc
- zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień); zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów, limfocytów)
- reakcje związane z infuzją leku
- nadczynność gruczołu tarczycy; uderzenia gorąca
- zmniejszenie stężenia sodu, potasu lub wapnia we krwi
- problemy ze snem
- zawroty głowy; stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; brak energii; zaburzenia odczuwania smaku
- suchość oka
- zaburzenia rytmu serca
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; utrata barwnika w niektórych obszarach skóry; suchość skóry; świąd skóry; wypadanie włosów; trądzikopodobne zmiany skórne
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; bóle rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem
- objawy grypopodobne; dreszcze
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi; zwiększenie stężenia wapnia we krwi; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytów); odpowiedź zapalna skierowana przeciw płytkom krwi; zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofiliów)
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu; zapalenie tarczycy
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; drgawki

- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może występować jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej; gromadzenie płynu wokół serca; zapalenie błony otaczającej serce
- zapalenie trzustki; zapalenie żołądka; owrzodzenie rozwijające się w błonie wyściełającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry; zmiana koloru włosów
- stan zapalny pochewek ścięgniętych
- zapalenie nerek
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- stan zwany limfocytopenią hemofagocytarną, w którym układ immunologiczny wytwarza zbyt wiele komórek zwalczających zakażenia, czyli histiocytów i limfocytów, co może prowadzić do wystąpienia różnych objawów; odpowiedź zapalna skierowana przeciw czerwonym krwinkom; uczucie osłabienia, uczucie zawrotu głowy, duszność lub bladość skóry (objawy zmniejszenia liczby czerwonych krwinek, prawdopodobnie z powodu anemii zwanej wybiórczą aplazją czerwonych krwinek)
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem
- przemijające zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillain-Barré); zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu); ból, drętwienie, mrowienie lub uczucie osłabienia kończyn górnych lub dolnych; zaburzenia ze strony pęcherza moczowego lub jelit, w tym potrzeba częstszego oddawania moczu, nietrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (zapalenie rdzenia kręgowego); obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego); zapalenie błony otaczającej rdzeń kręgowy i mózg (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych), mogące objawiać się sztywnością karku, bólem głowy, gorączką, nadwrażliwością oczu na światło, nudnościami lub wymiotami
- zapalenie naczyń krwionośnych
- perforacja jelita cienkiego
- zapalenie dróg żółciowych
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka); bolesne, czerwone guzki podskórne
- choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)
- zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zgłoszono następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych; zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów); zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień)
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi; zmniejszenie apetytu
- problemy ze snem
- stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; ból głowy
- duszność; kaszel

- biegunka; wymioty; nudności; ból brzucha; zaparcia
- wypadanie włosów; świąd; wysypka
- ból mięśni i kości; ból stawów
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; gorączka
- zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi; zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- zakażenia płuc
- zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów) z gorączką; zmniejszenie liczby krwinek białych (leukocytów, limfocytów)
- reakcja związana z infuzją leku
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; zapalenie tarczycy; nadczynność gruczołu tarczycy
- zmniejszenie stężenia sodu lub wapnia we krwi
- zawroty głowy; zaburzenia odczuwania smaku; brak energii
- suchość oka
- zaburzenia rytmu serca
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; zapalenie żołądka; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; trądzikopodobne zmiany skórne; suchość skóry, świąd skóry
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem
- nagłe uszkodzenie nerek
- obrzęk; objawy grypopodobne; dreszcze
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie poziomu we krwi enzymu wątrobowego zwanego fosfatazą zasadową; nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek; zwiększenie stężenia wapnia we krwi

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofiliów)
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu); drgawki
- zapalenie mięśnia sercowego, które może występować jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej; gromadzenie płynu wokół serca; zapalenie błony otaczającej serce
- zapalenie naczyń krwionośnych
- zapalenie trzustki; owrzodzenie rozwijające się w błonie wyściełającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; obszary skóry z utratą barwnika; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry
- stan zapalny pochewek ścięgnistych
- zapalenie nerek; zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- odpowiedź zapalna skierowana przeciw czerwonym krwinkom lub płytkom krwi
- choroba immunologiczna, która może obejmować płuca, skórę, oczy i (lub) węzły chłonne (sarkoidoza)
- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem

- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; przemijające zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillain-Barré); obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego)
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- perforacja jelita cienkiego
- zapalenie dróg żółciowych
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona); bolesne, czerwone guzki podskórne; zmiana koloru włosów
- choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena)

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z aktywnym oraz lenwatynibem zgłoszono następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)

- zakażenia dróg moczowych (zwiększona częstość oddawania moczu i ból przy oddawaniu moczu)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych
- zmniejszenie aktywności gruczołu tarczycy
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy; zaburzenia odczuwania smaku
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- duszność; kaszel
- biegunka; ból brzucha; nudności; wymioty; zaparcia
- wysypka; świąd
- ból stawów, ból mięśni i kości; ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból rąk lub nóg
- uczucie zmęczenia; nietypowe zmęczenie lub osłabienie; obrzęk; gorączka
- zwiększenie aktywności lipazy, enzymu rozkładającego tłuszcze; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- zakażenie płuc
- zmniejszenie liczby krwinek białych (granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów, leukocytów,); zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień)
- reakcje związane z infuzją leku
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; nadczynność gruczołu tarczycy; zapalenie tarczycy
- zmniejszenie stężenia sodu, potasu lub wapnia we krwi
- problemy ze snem
- zawroty głowy; stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; brak energii
- suchość oczu
- zaburzenia rytmu serca
- zapalenie płuc
- zapalenie jelit; zapalenie trzustki; zapalenie żołądka; suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; suchość skóry; trądzikopodobne zmiany skórne; wypadanie włosów
- ból stawów z obrzękiem
- zapalenie nerek
- objawy grypopodobne; dreszcze

- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię; zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi; zwiększenie aktywności we krwi enzymu wątrobowego nazywanego fosfatazą zasadową; zwiększenie stężenia wapnia we krwi

Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- zwiększenie liczby krwinek białych (eozynofiliów)
- zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu;
- cukrzyca typu 1, w tym cukrzycowa kwasica ketonowa
- stan, w którym mięśnie ulegają osłabieniu i łatwiej się męczą; zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu);
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek
- zapalenie mięśnia sercowego, które może występować jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej; gromadzenie płynu wokół serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- owrzodzenie rozwijające się w błonie wyściełającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego
- suchość skóry, świąd skóry; powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; utrata barwnika w niektórych obszarach skóry; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry; zmiany koloru włosów
- stan zapalny pochewek ścięgnistych

Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- zmniejszona czynność przytarczyc, która może objawiać się skurczami lub kurczami mięśni, zmęczeniem i osłabieniem
- obrzęk nerwu wzrokowego, który może spowodować utratę widzenia w jednym oku lub w obu oczach, ból podczas ruchu gałek ocznych i (lub) utratę widzenia barw (zapalenie nerwu wzrokowego)
- perforacja jelita cienkiego
- swędzenie, powstawanie pęcherzy na skórze, łuszczenie skóry lub powstawanie ran na skórze, i (lub) powstawanie owrzodzeń w jamie ustnej lub na śluzówce nosa, gardła, lub narządów płciowych (martwica toksyczno-rozplywna naskórka lub zespół Stevensa-Johnsona)
- choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielania zewnętrznego w organizmie, takie jak gruczoły łzowe i ślinowe (zespół Sjögrena)
- zapalenie pęcherza moczowego, które może objawiać się jako częste i (lub) bolesne oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu, krew w moczu, ból lub ucisk w podbrzuszu

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek KEYTRUDA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast.

Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że

lek KEYTRUDA zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C. Ten 96-godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25 °C lub poniżej). Jeśli lek zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiołki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej.

Nie należy przechowywać niezużytej części roztworu do ponownego zastosowania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek KEYTRUDA

Substancją czynną leku jest pembrolizumab.

Jedna fiołka 4 ml zawiera 100 mg pembrolizumabu.
Każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu.

Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek KEYTRUDA i co zawiera opakowanie

KEYTRUDA jest przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do bledożółtego roztworem o pH 5,2 – 5,8.

Opakowanie leku zawiera jedną szklaną fiołkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przygotowywanie i podawanie infuzji

- Nie wstrząsać fiołki.
- Ogrzać fiołkę do temperatury pokojowej (25 °C lub poniżej).
- Przed rozcieńczeniem fiołkę z płynem można przechowywać poza lodówką (w temperaturze 25 °C lub poniżej) maksymalnie przez 24 godziny.
- Przed zastosowaniem produktów leczniczych podawanych drogą pozajelitową powinno się sprawdzić, czy nie zawierają nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie są przebarwione. Koncentrat jest przezroczystym do lekko opalizującym, bezbarwnym do bladożółtego roztworem. Jeśli fiołka zawiera widoczne cząstki, należy ją wyrzucić.
- Pobrać wymaganą ilość koncentratu, maksymalnie 4 ml (100 mg) i dodać do worka infuzyjnego zawierającego 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu lub 50 mg/ml (5%) roztwór glukozy w celu otrzymania rozcieńczonego roztworu o końcowym stężeniu w zakresie od 1 do 10 mg/ml. Każda fiołka zawiera nadmiar 0,25 ml koncentratu (całkowita zawartość w fiołce to 4,25 ml), który zapewnia pobranie 4 ml koncentratu. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Roztworu po rozcieńczeniu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie niezwłocznie podany wykazano, że produkt leczniczy KEYTRUDA zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez 96 godzin w temperaturze 2 °C do 8 °C. Ten 96-godzinny czas przechowywania może obejmować do 6 godzin w temperaturze pokojowej (w 25 °C lub poniżej). Jeśli lek zostanie schłodzony w lodówce, przed użyciem fiołki i (lub) worki do podawania dożylnego muszą być pozostawione do momentu osiągnięcia temperatury pokojowej. W rozcieńczonym roztworze można zobaczyć przezroczyste do białych białkopodobne cząstki. Roztwór do wlewów należy podawać dożylnie w ciągu 30 minut używając sterylnego, niepirogenego wbudowanego lub dodatkowego filtra o średnicy porów 0,2-5 µm o małej zdolności wiązania białek.
- Nie podawać innych produktów leczniczych używając tego samego zestawu do wlewów dożylnych.
- Produkt leczniczy KEYTRUDA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niezużyte pozostałości produktu znajdujące się w fiołce należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.